DORINA CREANGĂ

ELEMENTE DE RADIOBIOFIZICĂ

CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Cuvânt înainte

Conţinutul acestei cărţi se adresează în primul rând studenţilor. Cartea a fost concepută pe baza cursului predat studenţilor de la specializările *Fizică medicală* şi *Biofizică* care funcţionează de câţiva ani în cadrul Facultăţii de Fizică a Universităţii *Al. I. Cuza* din Iaşi. Cursul a fost denumit iniţial *Radiobiologie* dar pe parcurs, diferenţele faţă de alte cursuri purtând această titulatură şi predate studenţilor de la Facultăţile de *Biologie* sau *Medicină* s-au accentuat progresiv mai ales datorită aparatului matematic utilizat în descrierea unora dintre fenomenele specifice acţiunii radiaţiilor ionizante asupra structurilor biologice. Astfel că în actuala formă el reprezintă un curs de *Radiobiofizică*, punând accentul principal pe abordarea biofizică a interacţiunii radiaţiilor cu materia vie.

Pregătirea studenţilor de la specializările *Fizică medicală* şi *Biofizică* incluzând şi alte cursuri ca *Fizică nucleară, Genetică, Biofizica sistemelor complexe, Surse de radiaţii şi detectori, Radioprotecţie, Radioterapie şi radiodiagnostic* şi altele, multe probleme de studiu legate de noţiuni şi concepte descrise în detaliu în cadrul acestor cursuri au fost doar menţionate sau utilizate direct în cursul de *Radiobiofizică* - de exemplu unităţile de măsură din fizica radiaţiilor, mijloacele de detecţie, sursele de radiaţii sau tipurile de aberaţii cromosomiale, curbele izodoze etc.

În speranţa că editarea acestui material va fi, în acelaşi timp un curs util dar şi punctul de plecare pentru elaborarea unor lucrări didactice şi ştiinţifice ancorate în literatura de specialitate dorim să credem că el reprezintă un sprijin concret pentru fizicianul medical în formare şi pentru recunoaşterea rolului său în clinicile medicale româneşti.

Mulţumesc domnului dr. fiz. Virgiliu C. Crăciun de la *Medical Physics and Bioengineering Department, Southampton University Hospitals Trust,* din Marea Britanie pentru sugestiile sale deosebit de utile şi interesante.

Dorina Creangă

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Obiectul de studiu al radiobiologiei şi radiobiofizicii

Obiectul radiobiologiei îl constituie efectele biologice ale radiaţiilor. Cele mai invazive sau penetrante radiaţii, capabile să genereze cele mai ample efecte biologice sunt radiaţiile ionizante, urmate apoi de radiaţiile din domeniul ultraviolet al spectrului electromagnetic, dar şi de radiaţiile din vizibil, infraroşu şi, de asemenea, de undele radio şi microundele care produc modificări în organismele vii.

Clasificarea radiaţiilor ionizante şi a fenomenelor fizice de interacţiune a radiaţiilor cu mediul absorbant

Criterii de clasificare a radiaţiilor ionizante

Radiaţiile ionizante se pot clasifica după mai multe criterii:

- după sarcina electrică (sau după caracterul direct sau indirect al efectului de ionizare);
- după masa de repaus;
- după originea lor;
- după energia lor.

- După sarcina electrică clasificarea radiaţiilor ionizante este aceeaşi cu clasificarea după criteriul caracterului direct sau indirect al efectului de ionizare, deoarece radiaţiile care nu au sarcină electrică pot avea numai un efect indirect de ionizare, în timp ce radiaţiile purtătoare de sarcini electrice sunt în mod nemijlocit cauzatoare de fenomene de ionizare în mediul absorbant.
    - Radiaţiile direct ionizante sunt radiaţii corpusculare, *purtătoare de sarcină electrică*: protoni, electroni, deutroni, helioni (particule alfa), ioni, mezoni, pioni.

BCU "MIHAIL KOGĂLNICEANU" LIBRARY

Aceste radiații produc ionizări în principal prin interacțiuni coulombiene cu sarcinile electrice din structura mediului absorbant, dar și prin alte tipuri de interacțiuni.

- Radiațiile indirect ionizante sunt radiații *neutre din punct de vedere electric:*
  - fotoni (radiații electromagnetice fără sarcină electrică și fără masă de repaus - fotonii X și γ, neutrinii și antineutrinii);
  - radiații corpusculare, caracterizate de masă de repaus nenulă (neutronii).

Aceste radiații sunt capabile să producă ionizări prin intermediul electronilor secundari și, respectiv, al protonilor secundari produși prin impactul lor direct cu mediul absorbant.

- După masa de repaus radiațiile ionizante se pot clasifica în două categorii principale:
  - fără masă de repaus - *fotonii* X și γ, neutrinii și antineutrinii etc.;
  - cu masă de repaus nenulă - *radiațiile corpusculare* care pot fi indirect ionizante (neutroni) sau direct ionizante (electroni, protoni, deutroni etc.).

După mărimea masei de repaus *radiațiile corpusculare* se împart în două mari categorii:

- radiații corpusculare ușoare (electronii și pozitronii);
- radiații corpusculare grele (protonii, neutronii, deutronii, helionii, ionii).

- După originea lor, avem de-a face cu două categorii de radiații ionizante:
  - radiațiile X care își au originea în învelișul electronic profund al atomilor grei;
  - radiațiile de origine nucleară, care provin din emisia spontană sau provocată de la nivelul nucleelor atomice (fotonii γ, electronii, pozitronii, neutronii, helionii etc.).

Desigur, fenomenele de emisie radioactivă sunt mult mai diverse decât ar reieși din această clasificare, dar tipurile de radiații menționate mai sus sunt cel mai frecvent întâlnite și fac parte dintre cele mai des implicate în generarea de efecte asupra organismelor vii.

- După energia lor, radiațiile ionizante electromagetice, sunt, de regulă, clasificate în radiații X, radiații γ, și radiații de origine cosmică (neutrinii și antineutrinii).

De menționat în acest context este faptul că, așa cum s-a demonstrat experimental, între fotonii X și γ singura diferență fundamentală constă în originea lor, diferența de energii fiind doar relativă și legată de considerente istorice, pe o parte, și de considerente practice pe de altă parte. În zilele noastre nu se mai asociază radiațiile X și γ cu energiile lor deoarece s-au evidențiat emisii de linii γ foarte moi cu energii de circa 35 KeV (de exemplu sursa de ^{125}I folosită în brachiterapie, deci cu timp de înjumătățire $T_{1/2}$, suficient de lung, de aproximativ 60 zile) în timp ce acceleratoarele medicale pot genera radiații X cu energii de până la 50 MeV – mult superioare liniilor γ în general.

Având aceeași energie, doi fotoni de origini diferite sunt caracterizați de efecte biologice identice, amploarea efectelor fiind determinată de mărimea energiei radiațiilor ionizante dar nu și de tipul (originea) acestor radiații. Se poate spune, cu alte cuvinte, că diferitele tipuri de radiații electromagnetice indirect ionizante purtătoare de energii egale, nu au efecte specifice.

Spectrul radiațiilor electromagnetice

Pentru a avea o imagine comparativă a diferitelor tipuri de radiații electromagnetice, ionizante și neionizante, propunem următoarea clasificare.

Spectrul radiațiilor electromagnetice (după Anderson)

γ -Hz	10^5-10^{10}	3.10^{12}-3.10^{14}	$4{,}3.10^{14}$-$7{,}5\ 10^{14}$	$7{,}5.10^{14}$-$3{,}0\ 10^{16}$	3.10^{16}-3.10^{18}
λ	3 Km-0,01m	100 μ - 1 mμ	700 nm - 400 nm	400 nm - 10 nm	10 nm-100 pm
h γ	413peV-124μeV	12,4 meV-1,24 eV	1,17 eV-3,1eV	3,1 eV-124 eV	124 eV-12,4 KeV

Tipul	Unde electro-magnetice	Infraroşu	Vizibil	Ultraviolet	Radiaţii X moi Penetrează straturile foarte subţiri de substanţă. Puţin folosite în radiologie
γ -Hz	3.10^{18}-3.10^{19}	3.10^{19}-3.10^{20}	3.10^{21}	3.10^{22}	3.10^{23}
λ	1Å-0,1Å 100pm-10pm	0,1Å-0,001Å 10 pm-1pm	100 fm	10 fm	1 fm
h γ	12,4 KeV - 124KeV	124KeV-1,24 MeV	12,4 MeV	124 MeV	1,24 GeV
Tipul	Radiaţii X pentru radiodiag-nostic şi terapie de suprafaţă	Radiaţii X pentru terapie profundă şi radiaţii γ de la descendenţii Radiului	Radiaţii de la betatron mic şi de la accelerator liniar	Radiaţii X de la accelerator liniar mare	Radiaţii produse de sincrotroane protonice sau acceleratori liniari

Cronologia fenomenelor declanşate de absorbţia radiaţiilor ionizante în ţesuturi

Până a se manifesta la nivelul biologic de organizare al materiei vii, radiaţiile ionizante sunt cauza unor interacţiuni de natură fizică şi chimică cu mediul absorbant. Astfel că, înţelegerea efectelor biologice în toată complexitatea lor este condiţionată de studierea efectelor fizice şi chimice generate de interacţiunea radiaţiilor ionizante cu mediile biologice. În cronologia fenomenelor declanşate de absorbţia radiaţiilor ionizante în ţesuturile vii distingem etapa fizică, etapa chimică şi etapa biologică. Dacă momentul t=0 este considerat momentul iradierii, al absorbţiei radiaţiei, atunci avem următoarele fenomene, în ordine cronologică (fig. 1).

În etapa fizică se declanşează procesele primare şi energia purtată de radiaţii este distribuită neuniform în spaţiu. În etapa fizico-chimică unele molecule excitate, în stări energetice instabile, suferă procese de dezexcitare, disociere şi termalizare a electronilor eliberaţi.

BUAŞM CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În etapa chimică se atinge întâi echilibrul termic şi apoi se eliberează radicalii moleculari.

În etapa biologică celulele şi organismul în ansamblu răspund prin manifestări specifice la modificările suferite în etapa chimică. Biomoleculele afectate de absorbţia energiei radiaţiilor pot duce la efecte genetice (aberaţii cromosomiale şi mutaţii genetice) sau la stări patologice grave culminând cu cancerizarea sau chiar cu efectul letal rapid (în cazul iradierilor acute foarte puternice).

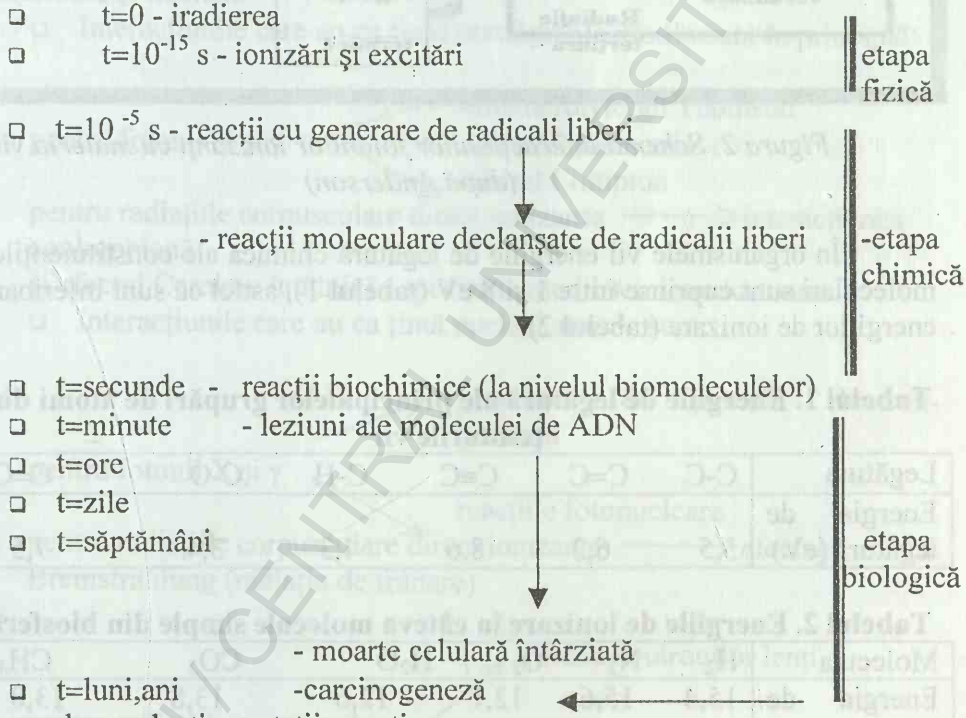


Figura 1. Schema cronologiei efectelor biologice ale radiaţiilor

Schema etapelor interacţiunilor fotonilor X şi γ cu ţesuturile vii poate fi prezentată astfel:

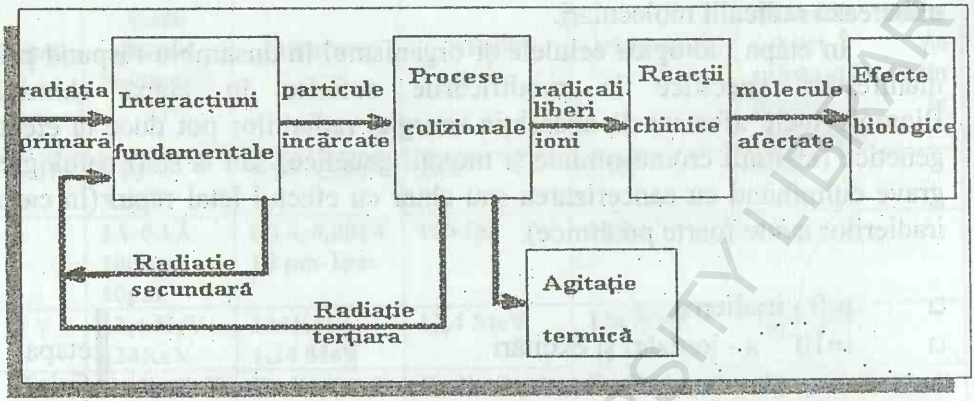


Figura 2. Schema interacțiunilor fotonilor ionizanți cu materia vie (după Anderson)

În organismele vii energiile de legătură chimică ale constituienților moleculari sunt cuprinse între 1 și 8 eV (tabelul 1), astfel că sunt inferioare energiilor de ionizare (tabelul 2).

Tabelul 1. Energiile de legătură ale principalelor grupări de atomi din țesuturile vii

Legătura	C-C	C=C	C≡C	C-H	C-O	C=O
Energia de legătură (eV)	3,5	6,3	8,6	4,3	3,4	7,5

Tabelul 2. Energiile de ionizare în câteva molecule simple din biosferă

Molecula	H_2	N_2	O_2	H_2O	CO_2	CH_4
Energia de ionizare (eV)	15,4	15,6	12,1	12,6	13,8	13,0

Deci primele (cele mai probabile) efecte care apar după absorbția radiațiilor sunt ruperile de legături chimice și disocierea moleculară cu formare de radicali liberi. Radiațiile electromagnetice neionizante (optice și microunde, de exemplu) pot afecta și ele țesuturile vii în care sunt absorbite, datorită, în special, proceselor termice. Dar este nevoie de

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

cantități mult mai mari de energie pentru a afecta celulele prin procese termice decât prin ionizări. Astfel că celulele sunt considerate mai sensibile la radiațiile ionizante decât față de radiațiile neionizante.

Clasificarea interacțiunilor radiațiilor ionizante cu atomii din mediul absorbant

Radiațiile pot interacționa cu cele două tipuri de ținte atomice: învelișul electronic și nucleul.

- Interacțiunile care au ca țintă învelișul electronic sunt în principal:
  - pentru fotonii X și γ → difuzia Rayleigh Thomson; efectul fotoelectric; efectul Compton
  - pentru radiațiile corpusculare direct ionizante → interacțiunea coulombiană
  - și efectul Cernkov întâlnit în special în medii semiconductoare.
- Interacțiunile care au ca țintă nucleul atomic sunt:
  - pentru fotonii X și γ → generarea de perechi electron-pozitron; reacțiile fotonucleare
  - pentru radiațiile corpusculare direct ionizante → efectul de Bremstrahlung (radiația de frânare)
  - pentru radiațiile corpusculare indirect ionizante (neutroni) → difuzia neutronilor lenți; reacțiile nucleare ale neutronilor rapizi

În cazul aplicațiilor biomedicale ale efectelor radiațiilor ionizante, energiile radiațiilor sunt mici (radiodiagnostic) și medii (radioterapie) astfel că ponderea efectelor de tipul reacțiilor fotonucleare, efectului Cerenkov,

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

radiației de frânare, reacțiilor nucleare ale neutronilor sunt nesemnificative dar ele pot deveni importante în cazul iradierilor intense, legate de accidentele nucleare, făcând astfel obiectul de studiu al *radioprotecției*.

Difuzia Rayleigh-Thomson este efectul dominant la energii foarte mici şi nu poate fi decelat în raport cu efectul fotoelectric, astfel că principalele efecte ale fazei fizice de interacțiune a radiațiilor ionizante cu țesuturile vii rămân: efectul fotoelectric, efectul Compton, generarea de perechi electron-pozitron şi difuzia neutronilor lenți (termici).

Despre probabilitatea de realizare a acestor tipuri de interacțiuni vom vorbi, într-unul din capitolele următore, prin intermediul abordării cantitative cu ajutorul secțiunilor eficace diferențiale şi integrale.

Având în vedere cele de mai sus este momentul să subliniem că ***obiectul radiobiofizicii*** îl constituie studiul fenomenelor fizico-chimice din medii biologice iradiate, în baza noțiunilor şi conceptelor fundamentale de fizică şi biofizică precum şi a abordărilor matematice ale primelor etape din cronologia acțiunii radiațiilor asupra materiei vii.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITARA

Relaţii efect – doză

Începem prezentarea principalelor probleme cantitative legate de efectele radiaţiilor pe baza relaţiilor dintre cauză şi efect aşa cum sunt ele deduse din practică şi din teoriile statistice.

Experimentele efectuate pe culturi de celule au evidenţiat faptul că, în funcţie de complexitatea lor, aceste celule răspund la acţiunea radiaţiilor prin câteva tipuri principale de curbe efect-doză. Pentru efectul letal care interesează cel mai mult în cazul aplicaţiilor radioterapeutice s-a ales proporţia de supravieţuire ca parametru cantitativ de descriere a influenţei expunerii la radiaţii. Denumirea se păstrează şi pentru alte efecte care nu vizează neaparat moartea celulară (cum ar fi inactivarea unor enzime, ruperea unui fragment de cromosom, etc.).

Prin proporţie de supravieţuire, S, se înţelege raportul dintre N, numărul de celule rămase neafectate de radiaţii şi N_0, numărul iniţial de celule.

$$S = \frac{N}{N_0} \tag{1}$$

Experimentele au arătat că odată cu creşterea dozei de radiaţii, D, proporţia de supravieţuire scade urmând nişte curbe care se pot aproxima cu funcţii matematice exponenţiale, sigmoidale etc. În cazul microorganismelor procariote, în special bacterii (organisme inferioare, care nu prezintă membrană nucleară), dependenţa doză-efect este descrisă destul de bine de o funcţie exponenţială:

$$\frac{N}{N_0} = e^{-\frac{D}{D_0}} \tag{2}$$

D_0 fiind parametrul care exprimă radiorezistenţa - definit ca doza de radiaţii ce reduce de e ori proporţia de supravieţuire:

BUJIASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY
B.C.U. „M. EMINESCU" IAŞI
F I Z I C Ă

$$\frac{N}{N_0} = \frac{1}{e} \Rightarrow e^{-\frac{D}{D_0}} = \frac{1}{e} \Rightarrow D = D_0 \qquad (3)$$

În coordonate semilogaritmice avem o scădere liniară.

Panta dreptei este dată de $\frac{1}{D_0}$:

$$ln\frac{N}{N_0} = -\frac{D}{D_0} \qquad (4)$$

Pentru a creşte treptat doza de radiaţii în cazul utilizării unei surse unice, se creşte timpul de expunere, doza cumulată fiind produsul dintre debitul dozei şi timp:

$$D = \frac{\Delta D}{\Delta t}.t \qquad (5)$$

La inactivarea enzimelor, de asemenea, funcţia exponenţială este o bună aproximare a curbei experimentale (inactivare ribonuleazei, de exemplu). Pentru descrierea modului de descreştere a numărului de celule eucariote (care prezintă membrană nucleară, cum sunt celulele mamifere iar dintre microorganisme – drojdiile) s-a dovedit că o bună aproximare este oferită de curba sigmoidală. Curba efect-doză de tip sigmoidal are forma unei litere "S" văzută în oglindă, porţiunea corespunzătoare dozelor mari fiind de fapt, o curbă exponenţială. În coordonate semilogaritmice graficul este o curbă cu un umăr în domeniul dozelor mici care se continuă cu o porţiune liniară în domeniul dozelor mari. Panta acestei porţiuni liniare este dată de radiorezistenţa celulelor iradiate.

Un caz special de curbă sigmoidală este aşa-numita curbă sigmoidală cu punct unghiular, la care, porţiunea liniară din reprezentarea semilogaritmică prezintă două segmente distincte cu pante diferite. Cum panta porţiunii liniare este dată de radiosensibilitate, explicaţia se pune în legătură cu neomogenitatea populaţiei de celule iradiate. Astfel, se admite

că avem de fapt două subpopulații, cu radiosensibilități diferite sub aparența unei populații omogene.

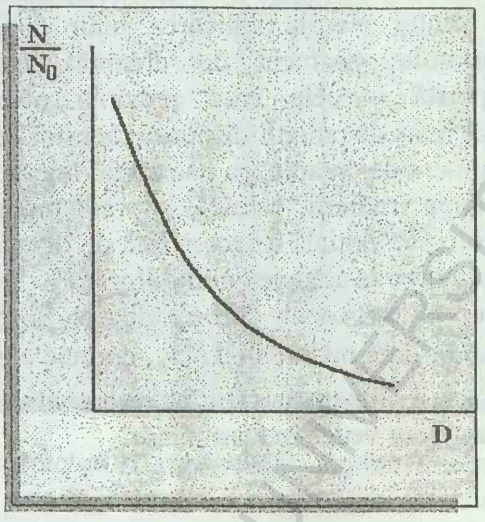


Figura 3. Curba efect-doză de tip exponențial care descrie scăderea numărului de celule dintr-o populație de microorganisme procariote iradiată

Neomogenitatea poate fi de natură genetică sau fiziologică. Pentru a discerne între aceste două posibilități se procedează la repetarea experimentului de iradiere, între aceleași doze, cu eşantionul de celule rămase supraviețuitoare de la primul experiment. Dacă se obține o curbă sigmoidală propriu zisă atunci înseamnă că, după primul experiment, a supraviețuit o subpopulație omogenă, cea caracterizată de o radiosensibilitate mai mică (panta porțiunii liniare coincide cu panta celui de-al doilea segment de dreaptă din curba efect-doză de la primul experiment). Deci a fost eliminată una din cele două subpopulații, şi anume, cea cu radiosensibilitatea mai mare. Aşadar în cazul inițial am avut o neomogenitate genetică.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Dacă se obţine din nou curba cu punct unghiular atunci avem de-a face cu o neomogenitate fiziologică, adică este vorba de o populaţie de celule capabilă să îşi modifice radiosensibilitatea în timpul iradierii. Într-adevăr, iniţial toate celulele au o radiosensibilitate mică dar, după eliminarea unora dintre ele, la aplicarea unor doze mici de radiaţii (corespunzător primului segment de dreaptă), cele rămase capătă radiorezistenţă sporită – cele care prezintă această particularitate fiziologică. La doze mari de radiaţii răspunsul acestor celule se regăseşte în cel de-al doilea segment de dreaptă, cu panta mai mică.

După încetarea iradierii, celulele supravieţuitoare revin, după un timp, la starea fiziologică iniţială caracterizată de o anumită disponibilitate fiziologică de acomodare la acţiunea radiaţiilor.

Spre deosebire de cazul curbei efect-doză exponenţiale, unde radiosensibilitatea este dată numai de $1/D_0$, curbele efect doză sigmoidale se caracterizează şi printr-un al doilea parametru, ***m***, (numărul de „lovituri") după cum vom vedea în continuare.

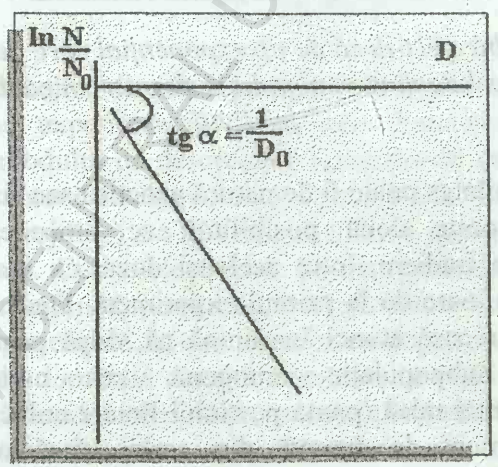


Figura 4. Reprezentarea semilogaritmică a curbei efect-doză de tip exponenţial evidenţiază scăderea cu atât mai pronunţată a proporţiei de supravieţuire cu cât este mai mică radiorezistenţa, D_0

Prin "lovitură" se înțelege o cantitate de energie cum ar fi, de exemplu, cea a unui foton sau a unei particule ionizante.

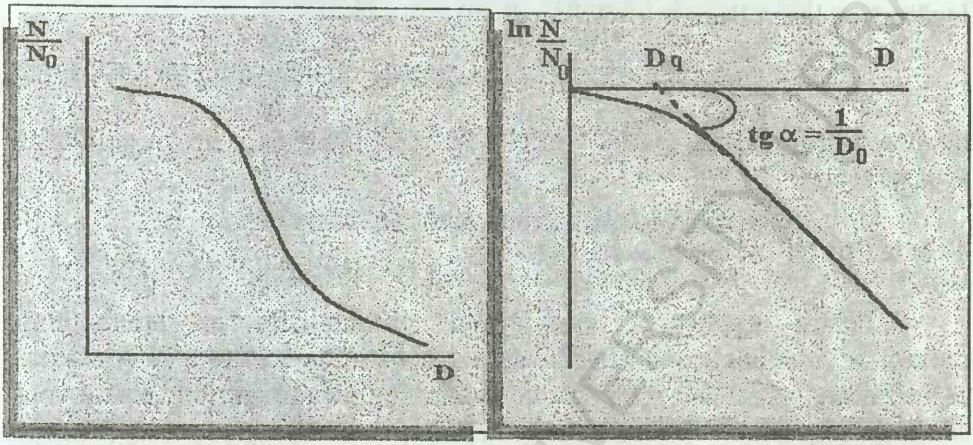


Figura 5. Curba efect-doză sigmoidală- Reprezentarea în coordonate directe și semilogaritmice a curbei sigmoidale efect-doză

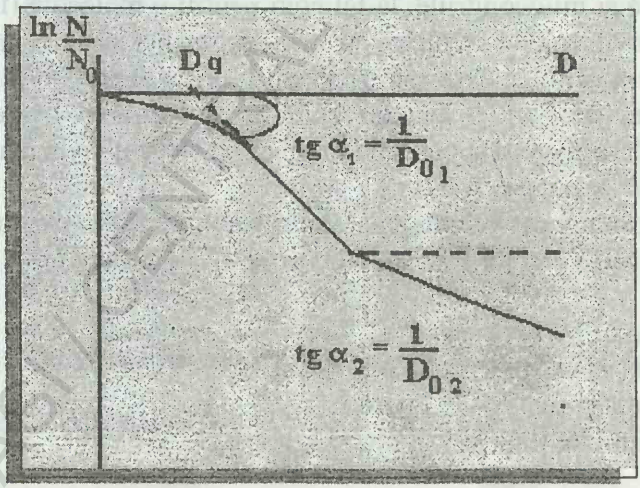


Figura 6. Curba efect-doză cu punct unghiular

Radiosensibilitatea (sau, complementar, radiorezistența) este un concept destul de complex, vizând aspecte individuale dar și populaționale, despre care vom prezenta mai multe aspecte în capitolele următoare (mai ales în legătură cu legea Bergonier-Tribondeau).

Relațiile matematice ce dau dependența de doză a lui $ln\frac{N}{N_0}$ se pot deduce prin aplicarea teoriei "țintei". Să prezentăm pe scurt în ce constă această teorie.

Teoria "țintei" și distribuția Poissson

Pentru explicarea caracterului probabilistic al interacțiunii radiațiilor cu celulele sau moleculele din constituția acestora, se consideră că în fiecare celulă sau moleculă ce suferă acțiunea radiațiilor, există unul sau mai mulți centri de sensibillitate la radiații - una sau mai multe ținte ale radiațiilor.

Pentru o celulă, poate exista o țintă unică, de exemplu nucleul celular, dar pot exista mai multe ținte, de exemplu membrana citoplasmatică și mitocondriile, la fel cum pentru o moleculă (în special în cazul macromoleculelor proteice și a acizilor nucleici) poate exista o anume legătură chimică care este afectată în urma expunerii la radiații dar pot fi afectate deopotrivă legături chimice și interacții fizice cum sunt legăturile de hidrogen, responsabile în mare parte de activitatea enzimatică a proteinelor enzimatice.

S-au propus câteva modele simplificate, pentru a exprima condiția ca radiațiile să dea efectul scontat, de exemplu:

1. o țintă și o lovitură;
2. mai multe ținte și câte o lovitură;
3. o țintă și mai multe lovituri;
4. mai multe ținte și mai multe lovituri.

Vom vedea modelele matematice propuse în câteva dintre aceste situații. Începem cu cazurile exponențial și sigmoidal iar apoi vom vedea și alte modele cum sunt cele pătratice și liniar pătratice.

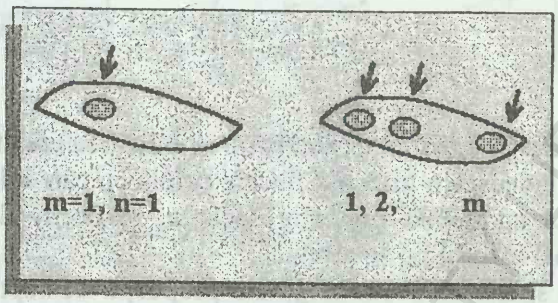


Figura 7. Cazurile: 1. O țintă și o lovitură 2. Mai multe ținte și câte o lovitură

Trecerea fluxului de radiații printr-un țesut biologic iradiat *in vivo* sau printr-o probă biologică preparată *in vitro* presupune lovirea țintelor cu o anumită probabilitate - impactul radiațiilor cu materia având deci, un caracter statistic.

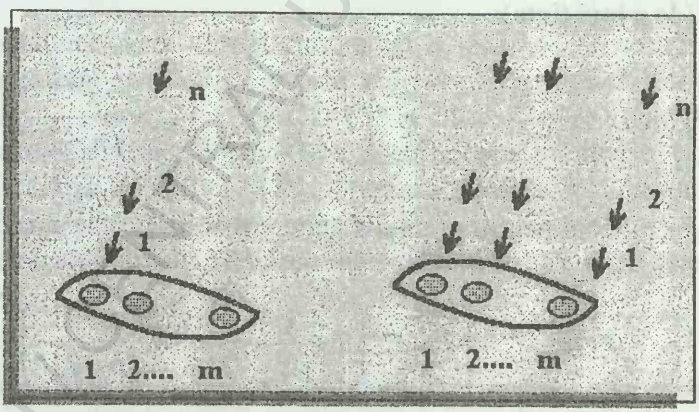


Figura 8. Cazurile: 3. O țintă și mai multe lovituri; 4. Mai multe ținte și mai multe lovituri

Probabilitatea este dată de distribuția Poisson, astfel că, dacă x este numărul mediu de ținte atinse dintr-un număr de încercări (media pe ansamblu), atunci probabilitatea de a atinge k ținte este $P(k)$:

$$P(k)=\frac{e^{-x}x^{k}}{k!} \tag{6}$$

Dacă ne situăm în cazul (3), când pentru realizarea efectului radiaţiilor este nevoie să se lovească o ţintă din fiecare celulă cu câte ***n*** lovituri şi dacă se administrează un număr mai mic decât ***n***, respectiv de ***0, 1, 2*** sau ***n-1*** lovituri, atunci efectul nu se produce.

Vom spune că avem asigurată proporţia de supravieţuire care este egală cu suma probabilităţilor Poisson corespunzătoare la ***0, 1, 2*** sau ***n-1*** lovituri:

$$\frac{N}{N_0}=P(0)+P(1)+P(2)+...+P(n-1)=e^{-x}\left(1+\frac{x}{1!}+\frac{x^2}{2!}+...+\frac{x^{n-1}}{(n-1)!}\right) \tag{7}$$

Diferenţa până la unitate (certitudine) este probabilitatea de a realiza efectul (de a lovi ţinta):

$$P(lov)=1-\frac{N}{N_0}=1-e^{-x}\left(1+\frac{x}{1!}+\frac{x^2}{2!}+...+\frac{x^{n-1}}{(n-1)!}\right) \tag{8}$$

Dacă generalizăm pentru ***m*** ţinte atunci probabilitatea de a lovi ţintele este:

$$P(lov)^{m}=\left[1-e^{-x}\left(1+\frac{x}{1!}+\frac{x^2}{2!}+...\frac{x^{n-1}}{(n-1)!}\right)\right]^{m} \tag{9}$$

În acest caz proporţia de supravieţuire, adică diferenţa până la certitudine este:

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$\frac{N}{N_0} = 1 - P(lov)^m = 1 - \left[1 - e^{-x}\left(1 + \frac{x}{1!} + \frac{x^2}{2!} + \ldots \frac{x^{n-1}}{(n-1)!}\right)\right]^m \qquad (10)$$

Pentru cazul 1 - o țintă, o lovitură, avem $m=n=1$ astfel că rezultă:

$$\frac{N}{N_0} = 1 - (1 - e^{-x}) = e^{-x} \qquad (11)$$

Recunoaștem tipul de *relație efect-doză exponențială*, unde $x=D/D_0$.

Pentru cazul 2- mai multe ținte, o lovitură, echivalent cu cazul 3- o țintă, mai multe lovituri, avem $n=1$, $m\neq 1$ astfel că rezultă:

$$\frac{N}{N_0} = 1 - \left(1 - e^{-x}\right)^m \qquad (12)$$

Dacă $x=D/D_0$ atunci avem forma cantitativă a *relației efect-doză de tip sigmoidal,* după cum se verifică și prin reprezentarea grafică într-un caz numeric concret.

La intersecția cu axa dozelor (axa absciselor) a prelungirii porțiunii liniare, se află doza cvasi-prag, D_q - noțiune care a fost introdusă în contextul mai larg, al problematicii pragului de iradiere.

Expresia cantitativă și semnificația biofizică pentru doza cvasi-prag se deduce din anularea lui $ln\frac{N}{N_0}$.

Pentru aceasta se lucrează în aproximația dozelor mari. Binomul din expresia proporției de supraviețuire se va dezvolta după formula lui Newton și se vor alege numai primii termeni, restul fiind neglijabili:

$$(a+b)^m = C_m^0 a^m b^0 + C_m^1 a^{m-1} b + C_m^2 a^{m-2} b^2 + \ldots + C_m^m a^0 b^m \qquad (13)$$

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$a = 1, b = e^{-\frac{D}{D_0}} \tag{14}$$

$$\left(1 - e^{-\frac{D}{D_0}}\right)^m \cong 1 - m.e^{-\frac{D}{D_0}} \tag{15}$$

Rezultă că proporția de supraviețuire, pentru doze mari, este dată de:

$$\frac{N}{N_0} \cong 1 - \left(1 - m.e^{-\frac{D}{D_0}}\right) = m.e^{-\frac{D}{D_0}} \tag{16}$$

În reprezentare semilogaritmică, aflarea dozei cvasiprag, ***Dq***, înseamnă identificarea valorii dozei (punctului de pe abscisă) care anulează logaritmul proporției de supraviețuire (ordonata):

$$ln\frac{N}{N_0} \cong ln\, m - \frac{D}{D_0} \tag{17}$$

$$ln\frac{N}{N_0} = 0 \Rightarrow ln.m = \frac{D_q}{D_0} \Rightarrow D_q = D_0\, ln.m \tag{18}$$

Deducerea acestei expresii, arată că, se poate introduce ca noțiune *doza cvasiprag*, dar, *doza prag* ... nu există, deoarece este evident că, pentru orice valoare diferită de zero a lui ***D***, N/N_0 este diferit de unitate.

Determinarea experimentală a curbei efect-doză în cazuri concrete (anumite tipuri de culturi de celule, anumite specii de microorganisme) permite evaluarea radiorezistenței (D_0) în domeniul de doze utilizat pentru experiment.

BCU "LUCIAN BLAGA" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Reţinem că, în deducerea acestor relaţii matematice, nu a fost luată în considerare multiplicarea celulară în timpul iradierii – aproximaţie ce se răsfrânge asupra unelor diferenţe observate între curbele obţinute experimental şi cele deduse teoretic.

Alte modele matematice - relaţii pătratice efect doză

Curbele de supravieţuire sigmoidale pot fi descrise şi prin relaţii pătratice sau liniar-pătratice, în care apar alţi doi parametri de radiosensibilitate, α şi β.

În cadrul unui prim model pătratic se aproximează cazul *o singură ţintă - două lovituri* care implică cumularea efectelor a două evenimente independente de impact a radiaţiilor cu celula.

$$\frac{N}{N_0} = e^{-\beta D^2} \tag{19}$$

Graficul este iniţial tangent la axa absciselor iar apoi descreşte progresiv la creşterea dozei (parametrul de radiosensibilitate este β), adică umărul este mai larg şi mai amplu urmat de o porţiune parabolică.

O altă situaţie practică este descrisă de modelul *o singură ţintă - o singură lovitură plus o singură lovitură într-o ţintă multiplă* care presupune că efectul (moartea celulară, de exemplu) poate rezulta fie *din deteriorarea unei singure ţinte fie din deteriorarea unei ţinte multiple.* În prima variantă radiosensibilitatea este D_{01} iar în a doua variantă radiosensibilitatea este D_{0n}.

$$\frac{N}{N_0} = e^{-(-D/D_{01})}\left[1-\left(1-e^{-D/D_{on}}\right)\right] \tag{20}$$

Graficul are în origine o pantă dată de D_{01} iar apoi o pantă dată de D_{0n}. Graficul prezintă un umăr aplatizat urmat de o porţiune cu pantă mare.

BCU IAŞI - CENTRUL UNIVERSITAR LIBRARY

În modelul liniar – pătratic efectul radiațiilor rezultă sau dintr-un singur eveniment (impact) decisiv sau din cumularea a două evenimente (care separat nu ar produce nici un efect).

$$\frac{N}{N_0} = e^{-\left(\alpha D + \beta D^2\right)} \tag{21}$$

Graficul este caracterizat de panta $-\alpha$ în origine iar apoi de o porțiune parabolică. Raportul α / β este o măsură a capacității celulei de reparare a leziunilor induse de radiații.

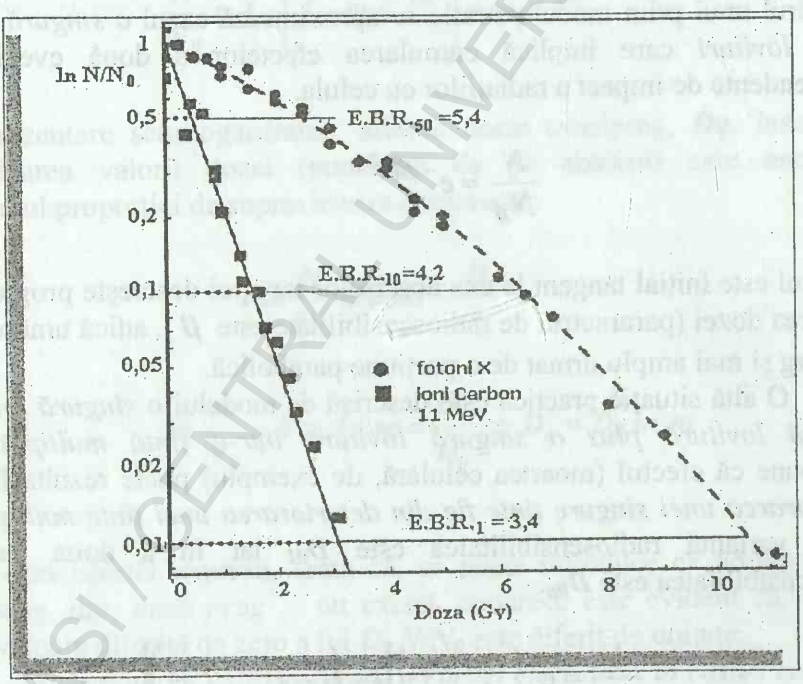


Figura 9. Eficacitatea biologică relativă a radiațiilor - aceeași proporție de supraviețuire dată de fotoni X și ioni de carbon (modificat după Tubiana et al., 1990)

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Se compară, cel mai adesea, efectele date de radiațiile corpusculare cu cele date de fotoni. Iradierea cu un flux de particule (radiații corpusculare) conduce la o atenuare a umărului corespunzător dozelor mcii de radiații pe măsură ce creşte valoarea transferului liniar de energie (T.L.E.). Aceasta se datorează unei mai mari densități locale de ionizare față de cazul fluxurilor de fotoni. Se poate ajunge chiar la o curbă de tip exponențial (complet lipsită de umăr – în coordonate semilogaritmice).

Eficiența mai mare a radiațiilor corpusculare este dată de raportul $D_{foton}/D_{particulă}$ care conduce la acelaşi efect biologic şi este denumit chiar *eficacitate biologică relativă* (EBR).

În figura de mai sus se poate vedea că E.B.R. scade pe măsură ce scade mărimea efectului urmărit (proporția de supraviețuire).

Eficacitatea biologică este o mărime fizică de mare importanță pentru *radioprotecție*.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Radiaţiile direct ionizante şi interacţiunea lor cu substanţa

Radiaţiile corpusculare purtătoare de sarcină electrică produc ionizări în mod direct în urma interacţiunii cu mediul străbătut. Principalele forme de interacţiune sunt: radiaţia de frânare (emisia de Bremsstrahlung), efectul Cerenkov, interacţiunea coulombiană.

Radiaţia de Bremsstrahlung. Toate particulele încărcate electric care constituie un flux de radiaţii direct ionizante, sunt împrăştiate de electronii şi nucleele atomilor din mediul străbătut. La impactul cu aceste ţinte radiaţiile corpusculare puternic accelerate eliberează energie sub forma unor fotoni (în domeniul radiaţiilor X) simultan cu schimbarea direcţiei de propagare (difuzie elastică sau inelastică). Aceşti fotoni constituie radiaţia de Bremsstrahlung. Acest fenomen domină faţă de fenomenele de ionizare numai la energii mari, de exemplu, mai mult de 10 MeV pentru electronii accelerați care străbat un mediu.

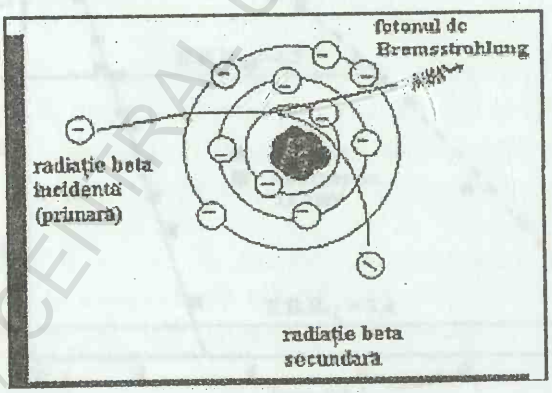


Figura 10. Impactul unui electron în apropierea unui nucleu atomic rezultând în difuzia inelastică (în acest caz) şi fotonul de radiaţii X (Bremsstrahlung)

Pierderea medie de energie prin radiația de Bremsstrahlung, în cazul unei radiații corpusculare cu masa particulei M și sarcina ze este dată de:

$$\frac{dE}{dx} = -\frac{E}{X_0} \tag{22}$$

unde X_0 este parcursul radiației în mediul cu numărul atomic Z și densitatea atomică n_a:

$$X_0 = \frac{M^2}{4n_a e^6 z^4 Z(Z+1) ln\left(\frac{183}{Z^{1/3}}\right)} \tag{23}$$

Efectul Cerenkov (descoperit în 1937 de P. A. Cerenkov care a primit premiul Nobel în 1958) constă în emisia unui foton în domeniul vizibil sau ultraviolet al spectrului electromagnetic la trecerea unei radiații corpusculare direct ionizante printr-un mediu dispersiv pe care îl străbate cu o viteză mai mare decât viteza luminii prin acel mediu. Un mediu dispersiv este caracterizat de un indice de refracție care este o funcție crescătoare de energia radiației electromagnetice. Sunt două aspecte importante legate de efectul Cerenkov. Lumina generată este emisă într-un unghi solid care scade pe măsură ce radiația corpusculară pierde energie iar momentul cinetic al fotonilor crește odată cu scăderea numărului acestora. Efectul încetează când, prin dezenergizări continue, radiația incidentă își scade viteza sub cea a luminii în mediul respectiv.

Numărul mediu de fotoni generați pe unitatea de drum este:

$$\frac{dN}{dx} = \frac{\alpha_{sf} z^2 2\pi}{hc} sin^2 \theta . d\varepsilon \tag{24}$$

unde θ este unghiul plan sub care se emit fotonii Cerenkov, α_{sf} este constanta structurii fine iar ε reprezintă energia particulelor din radiația

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

corpusculară. Dacă n este indicele de refracţie şi β este raportul relativist atunci unghiul de emisie al fotonilor Cerenkov faţă de direcţia radiaţiei incidente este:

$$\cos\theta = \frac{1}{\beta n} \qquad (25).$$

Pentru electroni (radiaţia beta minus) care se propagă prin apă (n=1,33) energia minimă este de 0,25 MeV în timp ce pentru protoni, în acelaşi mediu acest prag energetic este de 500 MeV.

Interacţiunea coulombiană reprezintă principalul fenomen ce caracterizează interacţiunea radiaţiilor direct ionizante cu substanţa. Transferul liniar de energie (T.L.E.) este dat sub forma cea mai generală de Bethe, Bloch, Fermi şi Gaunt prin relaţia:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi z^2 e^4 N}{m_e v^2} B \qquad (26)$$

unde B este funcţia Bethe-Bloch:

$$B = Z\left[\ln\frac{2m_e v^2}{I_0} - \ln\left(1-\beta^2\right) - \beta^2\right] \qquad (27).$$

Se poate vedea că avem două serii de mărimi fizice direct implicate în aceste relaţii, legate respectiv de radiaţia incidentă:

-ze-sarcina electrică a radiaţei corpusculare;

-v-viteza radiaţiei corpusculare;

-E-energia cedată mediului;

precum şi de natura mediului străbătut:

-N-densitatea volumică de atomi;

-I_0 –potenţialul de ionizare;

-Z-numărul atomic.

Nu apare explicit masa M a particulelor din fluxul de radiaţii corpusculare astfel că, aparent, T.L.E. ar fi acelaşi pentru particule care au aceeaşi sarcină indiferent de masa lor dar, din contra, după cum arată şi rezultatele determinărilor indirecte, masa particulei are un rol la fel de important ca sarcina şi energia.

Fenomenul acesta este principala formă de interacţiune cu ţesuturile biologice a radiaţiilor de tipul protonilor sau helionilor (radiaţii α) utilizaţi în terapia tumorilor din hipofiză. În aproximaţie nerelativistă (când raportul β este mult mai mic decât unitatea) avem:

$$-\frac{dE}{dx}=\frac{4\pi z^2 e^4 NZ}{m_e v^2}\ln\frac{2m_e v^2}{I_0} \qquad (28)$$

Tabel cu valorile T.L.E. în ţesuturi biologice (după Anderson)

Energia (MeV)	Natura radiaţiei	T.L.E. (eV) pe 100 Å proteină
10	α	662
	d	93
	p	57
	β	2,9
4	α	1300
	d	194
	p	117
	β	2,6
1	α	2520
	d	540
	p	320
	β	2,5

În cazul ţesuturilor biologice care sunt medii complexe, T.L.E. se evaluează prin relaţia de aditivitate Bragg-Bragg:

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$-\frac{dE}{dx}=\frac{4\pi z^2 e^4}{m_e v^2}\sum_i N_i Z_i \ln\frac{2m_e v^2}{I_{0i}} \tag{29}$$

unde $i=1,\overline{4}$ indexează cele patru elemente chimice reprezentative (hidrogen, carbon, oxigen şi azot).

În tabelul anexat se exemplifică câteva valori ale lui T.L.E. corespunzător la 100 Å de proteină pentru câteva radiaţii corpusculare utilizate în aplicaţiile biomedicale. Se are în vedere că energia necesară ruperii unei legături chimice este de circa 3 eV.

Sunt evidente următoarele:

- la aceeaşi energie a radiaţiilor, T.L.E. creşte cu sarcina particulei;
- la aceeaşi energie şi aceeaşi sarcină electrică, T.L.E. creşte cu masa particulei;
- la aceeaşi sarcină şi aceeaşi masă, T.L.E. scade cu energia particulei.

Parcursul radiaţiilor

Prin pierderea liniară de energie se produce un număr de ionizări pe unitatea de drum, I, astfel că:

$$\left|\frac{dE}{dx}\right| = I\omega \tag{30}$$

unde ω este energia medie de ionizare în mediul respectiv (I fiind denumit şi ionizare specifică).

Pe măsură ce radiaţia corpusculară avansează în mediul străbătut, I creşte uşor la început iar apoi scade ajungând la zero pentru o valoare a lui x care se numeşte parcurs şi se notează adesea cu R. De exemplu, o particulă α cu energia de 8 MeV are un parcurs de circa 6 cm în aer, dar este stopată de o foaie de hârtie şi poate penetra învelişul cutanat numai la nivelul stratului cornos (distanţă de ordinul zecilor de micrometri).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Nocivitatea radiațiilor α poate rezulta din ingerarea sau inhalarea unor substanțe contaminate cu izotopi α -radioactivi.

Un alt exemplu, este referitor la radiația β^- cum ar fi cea cu energia de 3,15 MeV (emisă de Bi_{83}^{214}) care are, în aer, un parcurs de circa 12 metri în timp ce, în țesuturile biologice parcursul se reduce la numai 2 cm.

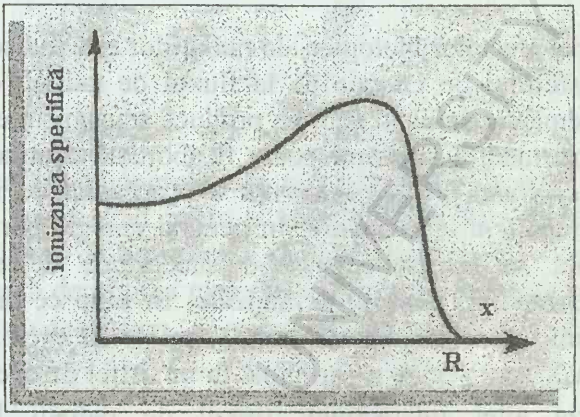


Figura 11. Parcursul radiațiilor corpusculare (modificat după Gremy și Perrin)

Pentru aplicații medicale însă, majoritatea emițătorilor β^- utilizați au un parcurs de numai câțiva milimetri.

Radiațiile cel mai mult utilizate în medicină și biologie rămân radiațiile indirect ionizante, în special cele de natură electromagnetică, consacrate în cadrul tehnicilor radiologice și radioterapeutice cel mai larg răspândite în clinicile de profil.

BCU IAȘI - CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Radiaţiile indirect ionizante

Secţiuni eficace integrale şi coeficienţi de atenuare în mediile biologice

Studierea efectelor biologice ale radiaţiilor este indisolubil legată de problema transferului de energie de la fluxul de radiaţii către ţesuturile iradiate. Problema modului în care se produce transmisia energiei purtată de radiaţii către mediul străbătut poate fi abordată cantitativ cu ajutorul noţiunilor de *secţiune eficace integrală* a procesului de interacţiune cu mediul şi de *coeficient de atenuare.* În general energia purtată de radiaţia direct ionizantă se transmite printr-o succesiune de evenimente de interacţiune cu mediul, până la termalizare, în timp ce energia radiaţiei indirect ionizante se transmite, de regulă, printr-un eveniment unic. De aceea un foton X sau γ care a participat la un astfel de eveniment nu mai poate fi cauza altei interacţiuni, fluxul de radiaţii fiind diminuat corespunzător - se reduce numărul cuantelor de energie; procesul este denumit *atenuarea fluxului.* Dacă ne referim strict la aspectul numeric atunci denumirea cea mai adecvată este cea de *atenuare a fluenţei.* Variaţia relativă a fluenţei (număr de fotoni pe unitatea de suprafaţă) este direct proporţională cu grosimea mediului care a produs atenuarea, precum şi cu numărul de centri de interacţiune (atomi, molecule, etc.) din unitatea de volum:

$$-\frac{d\phi}{\phi} = \sigma n_v dx \qquad (31)$$

unde ϕ este fluenţa, n_v este densitatea volumică a ţintelor radiaţiilor, dx este grosimea materialului atenuator iar σ, care apare ca un coeficient de directă proporţionalitate, este tocmai *secţiunea eficace integrală - măsură a probabilităţii de realizare a interacţiunii.* Relaţia de mai sus, rescrisă astfel

ca să evidenţieze secţiunea eficace integrală de atenuare a fluenţei de radiaţii electromagnetice ionizante arată că această secţiune eficace este dată de raportul dintre scăderea relativă a fluenţei şi numărul de ţinte pe unitatea de suprafaţă, $n_v dx$, considerată perpendicular la direcţia de propagare:

$$\sigma = \frac{-\frac{d\phi}{\phi}}{n_v dx} \tag{32}$$

Deci secţiunea eficace integrală este numeric egală cu atenuarea relativă a fluenţei pentru cazul când avem o singură ţintă (de exemplu un singur electron) pe unitatea de suprafaţă a materialului absorbant. Dacă dorim să punem în evidenţă densitatea masică de centri de interacţiune pentru acest mediu atenuant cu densitatea ρ, atunci vom ţine seama de faptul că:

$$n_v = n_m \rho \tag{33}$$

şi vom putea scrie:

$$\sigma = \frac{-\frac{d\phi}{\phi}}{n_m \rho} \tag{34}$$

Introducând coeficientul de atenuare liniară, μ, putem scrie dependenţa directă dintre scăderea relativă a fluenţei şi grosimea stratului atenuator străbătut de radiaţii:

$$\frac{-d\phi}{\phi} = n_v \sigma dx = n_m \rho dx = \mu dx \tag{35}$$

Prin integrarea acestei egalităţi se ajunge la *legea de atenuare exponenţială* cu distanţa parcursă de fluxul de radiaţii în mediul absorbant:

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$\phi(x) = \phi_0 e^{-\mu x} \tag{36}$$

unde ϕ_0 este valoarea fluenței la intrarea în stratul absorbant de grosime dx. Noțiunea de secțiune eficace este deosebit de utilă pentru înțelegerea proceselor de interacțiune din punct de vedere probabilistic. Astfel, din penultima relație, se vede că μ reprezintă scăderea relativă a fluenței pe unitatea de lungime a substanței absorbante, ceea ce se realizează prin atenuarea unui anumit număr de fotoni:

$$\mu = \frac{-\frac{d\phi}{\phi}}{dx} \tag{37}$$

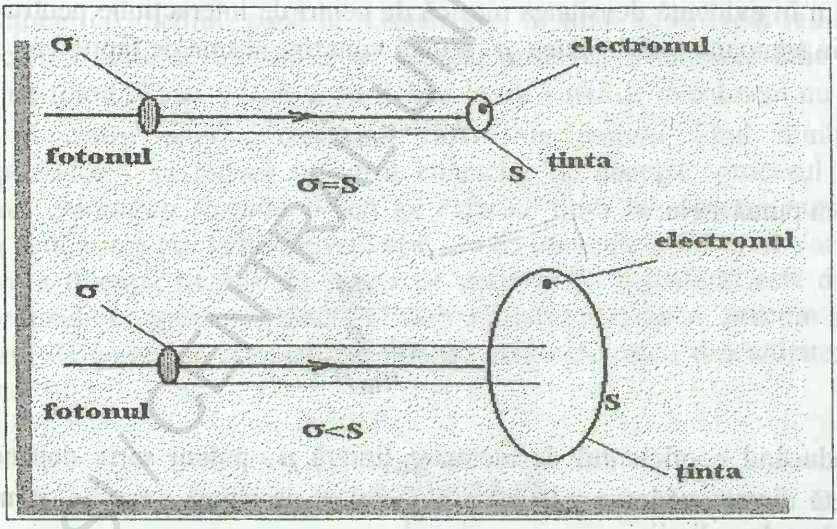


Figura 12. Semnificația noțiunii de secțiune eficace. Sus: interacțiunea dintre un foton considerat un disc de suprafață σ cu electronul dintr-o țintă de aceleași dimensiuni (suprafața S este egală cu suprafața σ) este o certitudine. Jos: dacă suprafața țintei este mai mare atunci interacțiunea se produce cu o probabilitate mai mică decât unitatea

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Dacă luăm în considerare un flux format dintr-un singur foton care interacţionează cu un mediu absorbant şi este atenuat prin interacţiune cu un electron, atunci variaţia relativă a fluenţei este egală cu unitatea (scăderea fluenţei este egală cu fluenţa iniţială: $-d\phi / \phi = 1 = \mu dx$) iar probabilitatea de realizare a interacţiunii este o certitudine (probabilitatea egală cu unitatea, sau, procentual, cu 100%).

Este ca şi cum suprafaţa lovită ar fi egală cu cea a fotonului (considerat, de exemplu, ca un disc de suprafaţă σ).

În general, pentru cazurile reale, probabilitatea de interacţiune va fi mai mică decât unitatea:

$$n_v \sigma dx = \mu dx < 1 \qquad (38)$$

(suprafaţa fotonului este mai mică decât suprafaţa lovită). Legătura dintre coeficientul liniar de atenuare şi secţiunea eficace arată că aceasta din urmă are, efectiv, dimensiunile unei suprafeţe.

Astfel, pentru apă, cu care se poate asimila şi ţesutul umed (muşchi, epitelii, organe interne), se poate observa cu uşurinţă că, la orice tensiune de accelerare a electronilor dintr-un tub Coolidge, fluxul de fotoni care este transmis (fluxul iniţial este considerat reperul de 100%) scade cu creşterea grosimii absorbantului, ceea ce era de aşteptat.

Scăderea este mai puţin pronunţată pentru tensiuni de accelerare mari (energii mari ale fotonilor X). În figurile alăturate se poate vedea cum variază atenuarea liniară cu grosimea stratului de absorbant, precum şi cu energia fotonilor X (proporţională cu tensiunea de accelerare a electronilor dintr-un tub Coolidge, producător de radiaţii X) în principalele tipuri de ţesut biologic din corpul uman.

Pentru plămân, ţesut adipos, ţesut umed şi ţesut osos, coeficienţii de atenuare liniară scad la creşterea energiei fotonilor, relaţia de ordine dintre ei conservându-se pentru orice energie din domeniul specificat:

$$\mu_{os} > \mu_{apa} > \mu_{grasime} > \mu_{plamin} \qquad (39)$$

BCU "LUCIAN BLAGA" UNIVERSITY LIBRARY

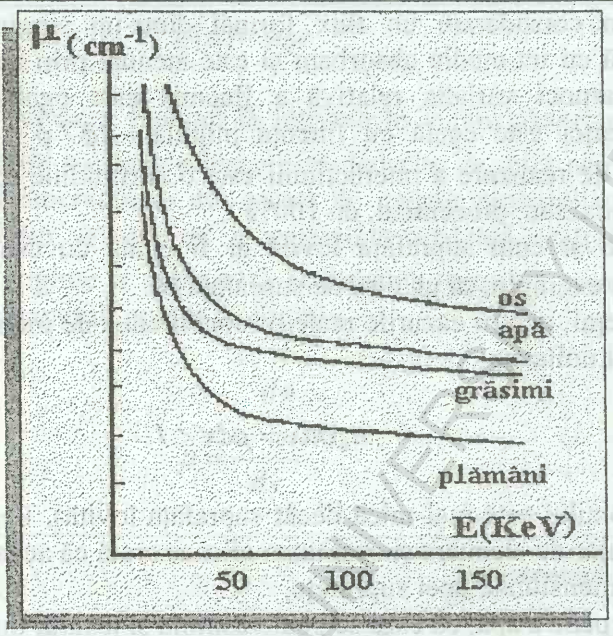


Figura13. Variația coeficientului liniar de atenuare cu energia fotonilor pentru diferite țesuturi biologice (după Gremy și Perrin)

Notăm că față de apă (deci față de țesutul umed), la o energie inferioară valorii de 150 keV, atenuarea în plămân și țesut adipos este mai mică în timp ce în os ea este mai mare.

Aceste lucruri sunt indispensabile interpretării imaginilor radiologice.

Secțiunea eficace diferențială de interacțiune prin efect fotoelectric

Scăderea coeficientului de atenuare la creșterea energiei fotonilor, exprimată și în relația care dă coeficientul masic de atenuare prin efect fotoelectric, se reflectă și în secțiunea eficace integrală, pentru care, în fizica medicală se utilizează relația:

$$S_{\left(cm^2\right)} = 2{,}04.10^{-30} \frac{Z^3}{(h\gamma)^3_{(MeV)}} (1+0{,}008Z) \qquad (40)$$

unde Z este numărul atomic al materialului absorbant (în cazul unui material constituit dintr-o singură specie atomică este vorba tocmai de numărul atomic al elementului respectiv). După cum se ştie, în radiologie efectul fotoelectric este forma dominantă de interacţiune a fotonilor de energii joase (60-120 KeV) cu mediile biologice (Z având valori mici). Relaţia de mai sus arată că, în afară de scăderea probabilităţii de realizare a interacţiunii la creşterea energiei fotonilor, avem de-a face şi cu o creştere a acestei probabilităţi odată cu creşterea numărului atomic al mediului absorbant.

Dar un mediu biologic este departe de a fi format dintr-un singur element, fiind, din contra, un "material" complex, la alcătuirea căruia participă un număr mare de elemente chimice, prezente cu diferite ponderi.

Conceptul de mediu simplu echivalent cu un ţesut biologic

Dacă un mediu este compus din mai multe elemente chimice, cu masele m_1, m_2, m_3 şi coeficienţii masici de atenuare $\mu_1/\rho_1, \mu_2/\rho_2, \ldots$, atunci coeficientul masic de atenuare al mediului simplu echivalent este:

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{m_1\left(\frac{\mu_1}{\rho_1}\right) + m_2\left(\frac{\mu_2}{\rho_2}\right) + \ldots}{m_1 + m_2 + \ldots} \qquad (41)$$

Este util ca pentru fiecare tip de interacţiune, care predomină într-un anume caz concret (în funcţie de intervalul energetic în care se situează energia fotonilor), cunoscând modul de dependenţă a coeficientului masic de atenuare de numărul atomic, să se găsească numărul atomic echivalent al ţesutului biologic. Prin convenţie se consideră că doar patru elemente sunt semnificative pentru ceea ce interesează în contextul de faţă şi anume hidrogenul, oxigenul, carbonul şi azotul.

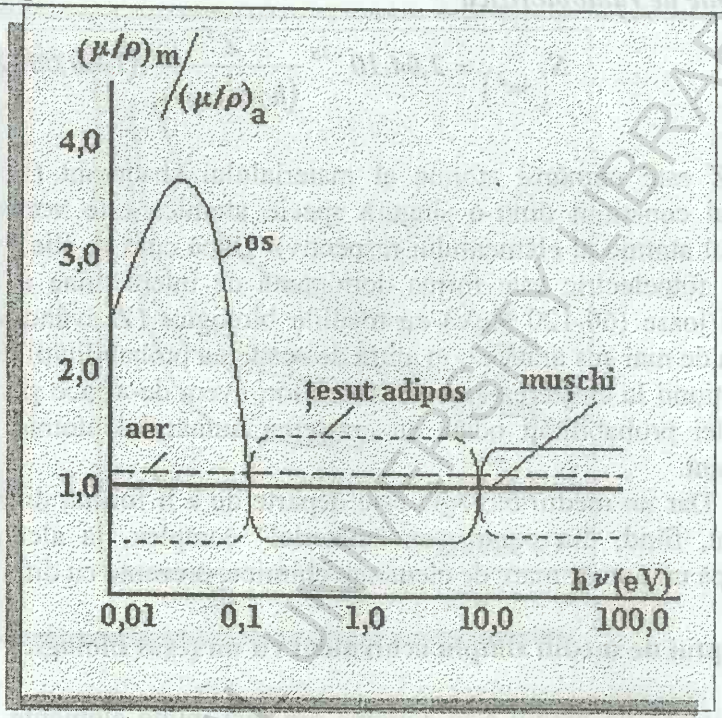


Figura 14. Absorbția relativă a principalelor tipuri de țesuturi (după Gremy și Perrin)

Având în vedere dependența secțiunii eficace integrale de puterea a treia a lui Z, (în cazul efectului fotoelectric) în radiologie se aproximează numărul atomic al *mediului simplu echivalent cu un mediu complex* prin relația:

$$\overline{Z}_f^3 = \sum_i q_i Z_i^3 \qquad (42)$$

unde $i = 1,...,4$ indexează cele patru elemente chimice enumerate iar q_i este ponderea unui astfel de element.

Noțiunea sau, mai degrabă conceptul de *mediu simplu echivalent cu un mediu complex* s-a introdus în contextul necesității de evaluare

cantitativă a coeficienților de atenuare în țesuturile vii supuse iradierii. Astfel, în radioterapia experimentală se construiesc "fantome" care sunt destinate mimării absorbției diferitelor țesuturi vii, pentru evaluarea dozelor de iradiere absorbite în decursul tratamentelor cu radiații. De asemenea în dozimetrie, inițial, a fost nevoie să se găsească materiale echivalente cu aerul pentru a construi mici camere de ionizare.

Din acest punct de vedere, *țesuturile umede* se pot aproxima cu un amestec de 90% apă şi 10 % carbon, iar, deoarece carbonul se comportă foarte asemănător cu apa în privința absorbției radiațiilor X, practic, atenuarea acestor radiații în apă este aceeaşi ca în mușchi, ficat, creier, piele etc.

Țesutul osos este asimilat unui amestec de 15 până la 50% fosfat tricalcic şi restul apă. Studiile experimentale detaliate au arătat că pentru fotoni de energii inferioare valorii de 220 KeV, cum sunt şi cele ale fotonilor X utilizați în radiologie, absorbția osului este mai mare decât a apei dar la energii mai mari situația se inversează. În figura alăturată sunt redate schematic transmisiile relativ la apă ale unui flux de fotoni X prin diferite medii biologice, din care se vede comportarea distinctă a țesutului osos, care permite transmisii mai mici decât apa în intervalul 30-200 KeV, spre deosebire de plămân şi țesutul adipos, care permit transmisii relative mai mari.

Contrastul imaginii radiologice

Ca urmare a valorilor diferite pe care le au secțiunile eficace de realizare a interacțiunilor prin efect fotoelectric cu principalele tipuri de țesuturi din corpul uman este posibil să se identifice organele constituite din aceste țesuturi pe baza contrastului natural al imaginii radiologice. De regulă, diferențele de luminozitate a imaginilor radiologice sunt proporționale cu diferențele de atenuare a fluxului de fotoni la trecerea prin organele respective. Pentru evaluarea cantitativă se lucrează cu *contrastul imaginii* definit prin relația:

$$C = \frac{I_1 - I_2}{I_1 + I_2} \qquad (43)$$

unde cele două intensităţi de flux reprezintă energiile transmise pe unitatea de suprafaţă perpendiculară la direcţia de propagare, în unitatea de timp, de două zone absorbante cu coeficienţi de atenuare diferiţi:

$$I_1 = I_0 e^{-\mu_1 x}, I_2 = I_0 e^{-\mu_2 x} \tag{44}$$

pentru aceeaşi intensitate iniţială de flux şi pentru aceeaşi grosime a stratului atenuator. În cazul grosimilor atenuatoare mici, se poate aproxima:

$$e^{-\mu x} \cong 1 - \mu x \tag{45}$$

astfel că, în primă aproximaţie, se poate scrie:

$$I_1 \cong I_0(1-\mu_1 x), I_2 \cong I_0(1-\mu_2 x) \tag{46}$$

Contrastul dintre cele două zone ale imaginii radiologice devine:

$$C \cong \frac{I_0(1-\mu_1 x - 1 + \mu_2 x)}{I_0(1-\mu_1 x + 1 - \mu_2 x)} = \frac{(\mu_2 - \mu_1)x}{2-(\mu_2 + \mu_1)x} \tag{47}$$

Grosimea **x** fiind foarte mică termenul al doilea de la numitor se poate neglija în comparaţie cu unitatea, astfel că obţinem:

$$C \cong \frac{1}{2}(\mu_2 - \mu_1)x \tag{48}$$

Este o formulă simplă care sugerează că, în primă aproximaţie, pentru grosimi absorbante mici, diferenţa de luminozitate este dată de diferenţa dintre coeficienţii de atenuare liniară.

În practica radiologică este adesea nevoie să se investigheze organe care nu diferă prea mult prin coeficienţii de atenuare, deci pentru care

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

contrastul natural este insuficient şi, de aceea, se recurge la contrastul artificial.

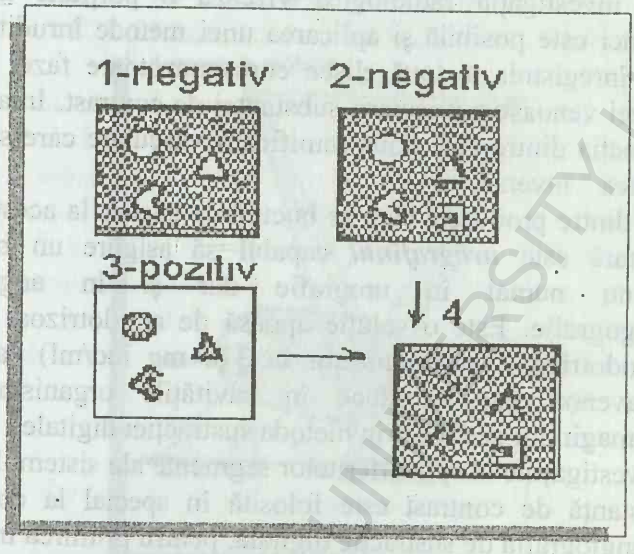


Figura 15. Principiul sustracţiei

În anumite cavităţi din organism se introduc substanţe de contrast, compatibile cu fiziologia ţesuturilor respective. De exemplu barita pentru tubul digestiv (intensificarea absorbţiei) sau chiar aerul (diminuarea absorbţiei) pentru cutia craniană.

Pentru analiza imaginii se procedează, cel mai simplu, prin *sustracţie,* după cum se ilustrează şi în figura alăturată.

a. Se înregistrează un prim clişeu al zonei de interes, în baza contrastului natural - clişeul (1) care este un negativ.

b. Se face pozitivul acestui prim clişeu - clişeul (3).

c. Se introduce substanţa de contrast artificial în cavitatea de investigat şi se înregistrează din nou un clişeu - clişeul (2) care este tot un negativ.

d. Se suprapun clişeele (2) şi (3) obţinându-se imaginea (4). Suprapunerea se face cu ajutorul unei camere video oferindu-se astfel şi posibilitatea scanării imaginii pentru analize cantitative. Singura zonă cu contrast diferit

de a fondului imaginii rămâne cea cu substanța de contrast artificial - se înlătură zonele de contrast corespunzătoare țesutului osos din zonă.

Dacă investigația radiologică vizează o porțiune a sistemului vascular, atunci este posibilă și aplicarea unei metode înrudite cu prima, prin care se înregistrează două clișee corespunzătoare fazei arteriale și, respectiv, fazei venoase a injectării substanței de contrast. Imaginea finală permite distincția dintre cele două ramificații vasculare care se deosebesc prin "opacitatea " inversă.

Unul dintre produsele care se bucură de succes la acest moment în rețeaua sanitară este ***urografinul*** capabil să asigure un bun contrast radiologic nu numai în urografie dar și în angiografie și histerosalpingografie. Este o soluție apoasă de amidotrizoat de sodiu și megluminamidotrizoat (corespunzător la 370 mg iod/ml) care se poate injecta intravenos sau introduce în cavitățile organismului uman. Prelucrarea imaginilor se face prin metoda sustracției digitale.

În investigațiile asupra diferitelor segmente ale sistemului circulator această substanță de contrast este folosită în special la coronarografia selectivă și angiografia de sustracție digitală, pentru primirea imaginilor cât mai clare a vaselor mari (arterelor pulmonare, arterelor cervicale, cefalice, renale, a membrelor).

De asemenea, substanța este folosită în **tomografia computerizată** pentru amplificarea contrastului imaginilor tumorilor și a altor modificări la nivelul cutiei craniene.

Ca și în cazul altor substanțe introduse în organism în scopuri medicale nu sunt cu totul excluse riscurile unei slabe toleranțe la urografin mai ales la persoanele cu hipersensibilitate la iod sau în cazurile de tulburare funcțională gravă hepatică sau renală, în insuficiența cardiovasculară, emfizem pulmonar, arterioscleroza cerebrală și altele.

Spre deosebire de tehnica clasică a radiografiei unde se utilizează imaginea dată de absorbția în volum a radiațiilor, în tomografie se poate parcurge plan după plan organul investigat. Imaginea obținută este clară numai pentru punctele aflate într-un anumit plan P în timp ce pentru alte puncte aflate deasupra sau dedesubtul planului respectiv imaginile sunt confuze (se obțin segmente de dreaptă în loc de puncte). Pentru astfel de puncte (de exemplu A), viteza de scanare (viteza sursei) este aceeași cu

viteza de deplasare a filmului şi, în consecinţă, imaginile ***a*** şi ***a'*** ale lui A se formează mereu în acelaşi punct de pe film – deci la un punct obiect corespunde un punct imagine (imagine perfect clară).

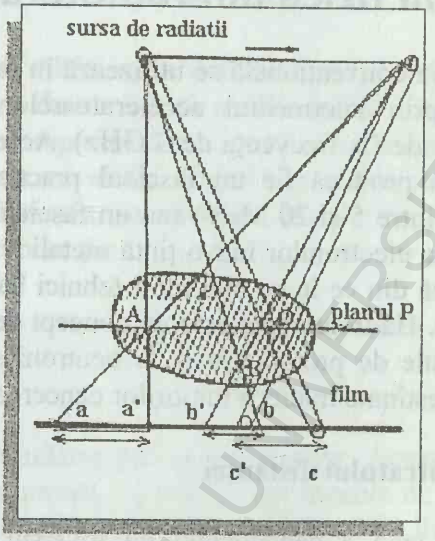


Figura 16. Principiul scanării tomografice (după Gremy şi Perrin)

În cazul punctelor din alte plane (de exemplu B şi C) distanţele ***bb'*** şi ***cc'*** sunt fie mai mari fie mai mici decât ***aa'*** (distanţa dată de viteza sursei), în consecinţă formându-se nişte imagini liniare pentru puncte obiect, deci imagini neclare.

Ţesutul (organul) cercetat este scanat în plane succesive pentru identificarea cât mai precisă a limitelor tumorii.

În prezent dezvoltarea tehnicii medicale face ca principalele metode de radiodiagnostic să fie tomografia helicoidală computerizată şi mai nou, tomografia 4D (cvadri-dimensională). O răspândire remarcabilă o au scanerele MRI (magnetic resonance imaging în lb. engl.) bazate pe imagistica prin rezonanţa magnetică precum şi PET (positron emission tomography) - tomografia prin emisie de pozitroni - sau SPECT (single-photon emission computed tomography) – tomografia prin emisia unui singur foton .

BCU "CAROL I" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Câteva mărimi fizice din radioterapie

În radioterapia convențională se utilizează în principal fascicule de fotoni X obținuți prin intermediul acceleratoarelor lineare bazate pe clistronul cu microunde (la frecvența de 3 GHz). Acceleratoarele de acest fel sunt capabile să producă fie un fascicul practic monoenergetic de electroni (la energii între 5 şi 20 MeV) sau un fascicul continuu de fotoni generați prin frânarea electronilor într-o țintă metalică adecvată. În terapia modernă se utilizează din ce în ce mai mult tehnici bazate pe fascicule de radiații corpusculare. Hadronterapia este un concept destul de larg, care se referă atât la fascicule de protoni cât şi la neutroni şi nuclee uşoare (în special de carbon) destinate iradierii tumorilor canceroase.

Legea inversului pătratului distanței

Aşa numita lege a dependenței de inversul pătratului distanței reprezintă o legitate cu caracter fundamental pentru întreaga fizică care tratează probleme cu simetrie radială. În cazul unui fascicul de fotoni emis de o sursă considerată punctiformă, ea afirmă că fluența este invers proporțională cu pătratul distanței față de sursă sau că raportul fluențelor în două puncte M şi N aflate la distanțele z_N şi z_M față de sursă va fi:

$$\frac{\phi_N}{\varphi_M} = \frac{z_N^2}{z_M^2} \tag{49}$$

unde fluența ϕ este dată de raportul dintre numărul de fotoni dN care străbat o suprafață dA şi acea suprafață:

$$\phi = \frac{dN}{dA} \tag{50}.$$

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Relația dintre fluență și flux este:

$$\frac{d\phi}{dt} = \frac{d\Phi}{dA} \tag{51}$$

unde Φ este fluxul. Altfel spus debitul fluenței este egal cu densitatea fluxului. La o distanță dată x față de nivelul inițial de intrare a radiațiilor în țesutul expus terapiei raportul dintre doza corespunzătoare adâncimii x și doza corespunzătoare nivelului inițial (în condițiile în care atenuarea fasciculului cu adâncimea se produce invers proporțional cu pătratul acestei adâncimi) este dat de:

$$\eta_P = \frac{Dx}{D_i} \tag{52}$$

și este cunoscut ca randamentul în profunzime. Această mărime a condus în prezent la un alt concept, cunoscut sub numele de procentajul dozei in profunzime - ***PDD*** (de la "percentage depth dose" în lb. engl.).

Procentajul dozei în adâncime este procentajul din doza maximă ce corespunde unei adâncimi de iradiere date, fiind funcție de adâncimea în țesut, z, energia radiației, $h\nu$, apertura fasciculului A (suprafața de țesut expusă) precum și de distanța sursă-suprafața țesutului, f (sau ***SSD*** de la "source to surface distance" în lb. engl.):

$$PDD(z, h\nu, A, f) = 100\frac{D_Q}{D_P} = 100\frac{D'_Q}{D'_P} \tag{53}$$

unde D_P este doza 100% (maximă) atinsă într-un punct P (la o adâncime $z_{(max)}$ iar D_Q este doza în punctul Q . D'_Q și D'_P sunt debitele dozelor în cele două puncte. Pentru valori date ale lui A, f și $h\nu$, ***PDD*** crește de la suprafața țesutului până la $z_{(max)}$ iar apoi scade la creșterea lui **z.**

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Această mărime este definită pentru tehnica de iradiere la distanță fixă între sursă şi suprafața țesutului – *„fixed-SSD"* şi are sens pentru medii absorbante, precum echivalent țesut.

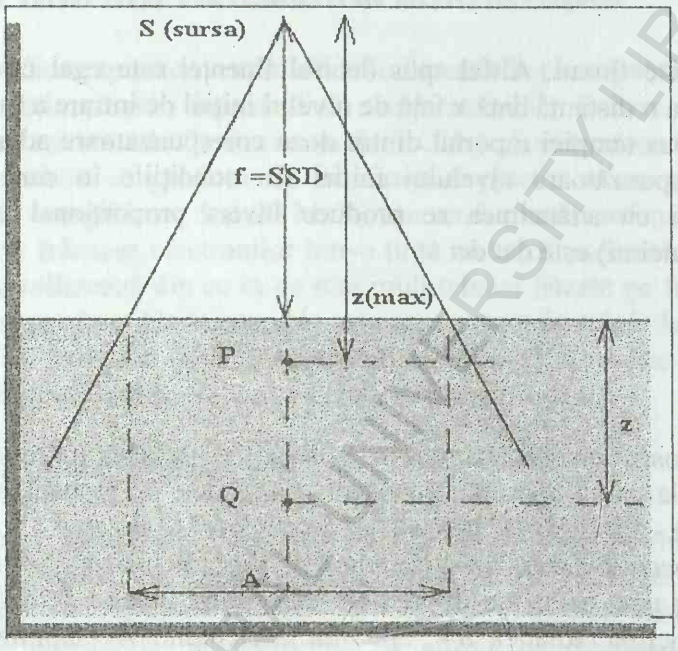


Figura 17. Procentajul dozei în adâncime

Deoarece pentru un flux dat de fotoni, la o valoare dată a distanței ***SSD*** (cele mai multe protocoale de iradiere sunt proiectate pentru ***SSD*** egal cu 100 cm) debitul dozei în punctul $z_{(max)}$ depinde de apertura câmpului, **A**, (la creşterea lui **A** creşte şi doza) s-a introdus şi mărimea numită factorul dozei relative.

Factorul dozei relative (***RDF*** de la "relative dose factor" în lb. engl.) este raportul:

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$RDF(A,h\nu)=\frac{D_P\left(z_{(max)},A,f,h\nu\right)}{D_p\left(z_{(max)},10,h\nu\right)} \tag{54}$$

adică raportul dintre doza corespunzătoare aperturii A şi cea corespunzătoare unei aperturi de 10x10 cm^2.

Factorul de împrăştiere la vârf (***PSF*** de la "peak scatter factor" în lb. engl.) este o altă mărime utilă în radioterapie:

$$PSF=\frac{D_P\left(A,z_{(max)},f,h\nu\right)}{D'_P\left(A,h\nu\right)} \tag{55}$$

unde D'_P este doza măsurată într-un mic volum din jurul punctului P (numai cât este necesar pentru atingerea echilibrului la ionizare) în timp de D_P este doza la adâncimea $z_{(max)}$ în ţesut.

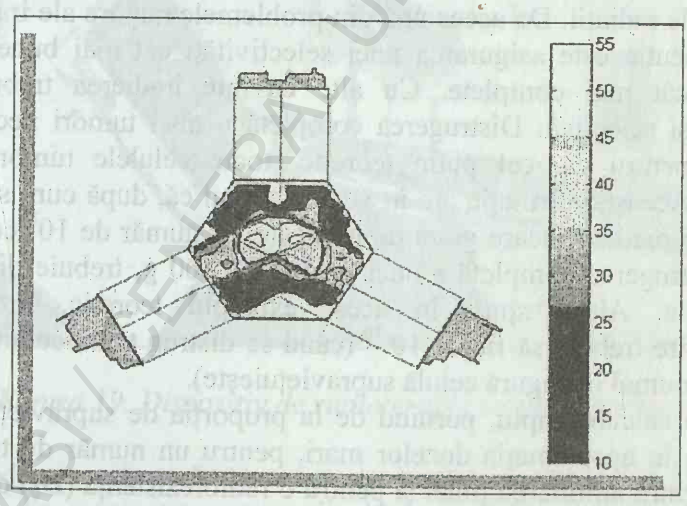


Figura 18. Distribuţia dozelor la iradierea simultană cu trei surse (doza creşte de la negru spre alb)

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

De asemenea, *factorul de colimare* ("collimator factor" în lb. engl.) CF, este dat de:

$$CF(A,h\nu)=\frac{D'(A,h\nu)}{D'(10,h\nu)} \qquad (56)$$

Relația dintre aceste mărimi este:

$$RDF(10,h\nu)=CF(A,h\nu).SF(A,h\nu) \qquad (57).$$

Acestea sunt doar câteva aspecte de care se ține seama atunci când se calculează dozele de radiații pentru iradierea selectivă a tumorilor în profunzimea țesuturilor.

Tehnicile radioterapeutice, fie că sunt destinate tumorilor profunde fie că sunt axate pe eradicarea tumorilor de suprafață nu pot evita iradierea unor țesuturi sănătoase limitrofe tumorilor – fie transversal fie lateral față de fluxul de radiații. De aceea una din problemele majore ale iradierilor cu scop terapeutic este asigurarea unei selectivități cât mai bune şi a unei expuneri cât mai complete. Cu alte cuvinte iradierea trebuie să fie completă şi selectivă. Distrugerea completă a unei tumori necesită doze adecvate pentru ca, cel putin teoretic, toate celulele tumorale să fie anihilate. Această afirmație are în vedere faptul că, după cum s-a apreciat teoretic, în medie, fiecare gram de țesut are un număr de 10^8 celule, deci, pentru distrugerea completă a unei tumori de 100 g, trebuie distruse cele 10^{10} celule. Altfel spus, în acest exemplu teoretic, proporția de supraviețuire trebuie să fie de 10^{-10} (când se distrug toate celulele până la una adică numai o singură celulă supraviețuieşte).

Un calcul simplu, pornind de la proporția de supraviețuire de tip sigmoidal, în aproximația dozelor mari, pentru un număr de trei lovituri necesar pentru anihilarea țintei şi pentru o radiorezistență (D_0) de 1,50 Gy, conduce la o doză D de circa 35,00 Gy. Față de această estimare teoretică, experimentele efectuate pe culturi de celule sau pe animale de laborator au arătat că o tumoră devine inactivă (nu mai recidivează) dacă numărul de celule supraviețuitoare nu depăşeşte 10^4. De aceea, la o populație de celule

BUCHAREST MEDICAL UNIVERSITY LIBRARY

tumorale de 10^{10} proporţia de supravieţuire la iradierea unică care asigură nerecidivarea tumorii este de 10^{-6}. Care va fi, în acest caz, doza D în comparaţie cu doza D_0 ? Acelaşi algoritm simplu ne conduce la relaţia:

$$D \cong 14 D_0 \qquad (58)$$

adică, pentru D_0 egal cu 1,50 Gy, doza D este de numai 21,00 Gy – rezultând o scădere semnificativă a nivelului iradierii – o primă măsură de reducere a riscului iradierii.

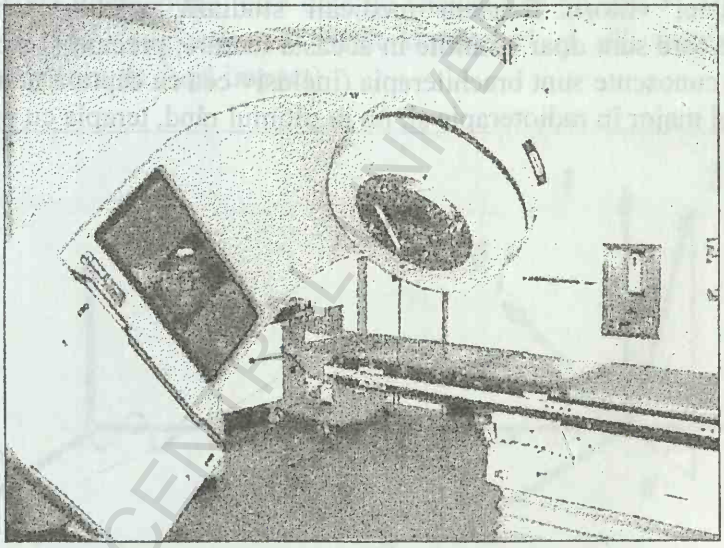


Figura 19. Dispozitiv de radioterapie cu sursă rotitoare

Iradierea selectivă poate creşte gradul de protejare a ţesuturilor sănătoase din vecinatatea tumorii dacă se aplică tehnica « focurilor încrucişate » sau « cicloterapia ». Aplicarea tehnicii « focurilor încrucişate » permite ca, în timp ce tumora este în permanenţă sub acţiunea fluxurilor de radiaţii emise, de exemplu, de două surse identice, S1 şi S2, ţesuturile vecine să sufere iradierea numai de la S1 sau numai de la S2.

BIBLIOTECA CENTRALĂ UNIVERSITARĂ

Aplicarea tehnicii « cicloterapiei » permite ca, în timp ce ţesuturile tumorale sunt în permanenţă sub acţiunea fluxului de radiaţii emis de sursa aflată în mişcare circulară în jurul tumorii, ţesuturile sănătoase din jur sunt iradiate doar periodic. Radioterapia cu „focuri încrucişate" se numeşte, mai corect iradiere izocentricã. Variantele moderne sunt Conformal RT, Inverse Planning RT, Intensity Modulated RT (IMRT), Image Guided RT (IGRT), Breathing-Gated RT. Ceea ce era cunoscut cu decenii în urmă ca „cicloterapie" s-a transformat acum în aşa-zisa Tomoterapie în Spirală, tehnică de avangardă, pusă la punct de grupul lui Rock Mackie din USA şi aplicată şi în câteva centre din Marea Britanie.

În cadrul disciplinelor de curs dedicate radiodiagnosticului şi radioterapiei viitorii fizicieni medicali studiază pe larg tehnicile şi metodele care sunt doar amintite în această lucrare, precum şi altele dintre care mai cunoscute sunt brachiterapia (inclusiv cea cu captură neutronică) - un capitol major în radioterapie şi, nu în ultimul rând, terapia cu protoni.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Difuzia fotonilor X şi γ în accepţia lui Thomson

Bazându-se pe caracterul ondulatoriu al fotonului (concepţia ondulatorie asupra luminii se extinsese asupra fotonilor descoperiţi de Roëntgen) Thomson a descris difuzia foton-electron astfel.

Electronul ţintă este plasat în centrul unui sistem de coordonate XOYZ iar fotonul se propagă înspre electron ca o undă electromagnetică având sensul pozitiv al axei OX. Câmpul electric ataşat fotonului incident, $\vec{E}_i$ are componentele $\vec{E}_y$ şi $\vec{E}_z$. Direcţia undei împrăştiate (direcţia fotonului după interacţiune) este dată de vectorul de poziţie $\vec{r}$. Unghiurile dintre $\vec{r}$ şi OY, respectiv OX sunt notate α' şi θ' (semnul prim desemnează starea de după impact).

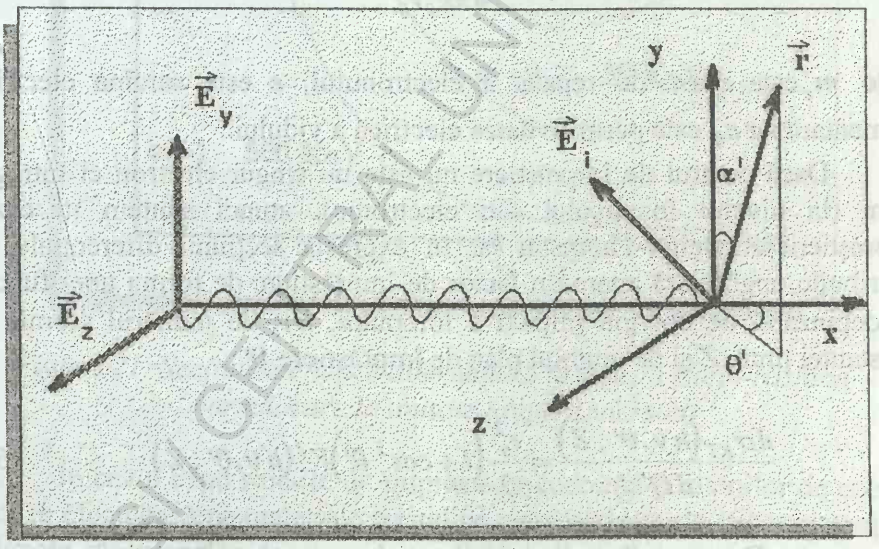


Figura 20. Impactul unui foton (o undă electromagnetică) cu un electron aflat în originea sistemului de referinţă XOYZ

Impactul foton-electron este explicat prin interacţiunea câmpului electric al undei electromagnetice ataşată fotonului, cu electronul din substanţa ţintă,

electron care este pus în mişcare de oscilaţie astfel că începe să radieze în fază cu unda incidentă.

În teoria lui Thomson secţiunea eficace diferenţială de interacţiune este de forma:

$$\frac{d\sigma_T(\theta')}{d\Omega'} = \frac{r_0^2}{2}\left(1+\cos^2\theta'\right) \tag{59}$$

unde $d\Omega'$ este unghiul solid elementar din direcţia în care se produce împrăştierea iar r_0 reprezintă raza (clasică) a electronului, care satisface relaţia:

$$\frac{e^2}{4\pi\varepsilon_0 r_0} = m_e c^2 \tag{60}$$

unde m_e este masa de repaus a electronului, e este sarcina electrică elementară iar ε_0 este permitivitatea electrică a vidului.

Dacă centrul de împrăştiere nu este un singur electron ci întregul atom (la nivelul învelişului său electronic), atunci suntem în cazul împrăştierii Rayleigh-Thomson iar în expresia secţiunii diferenţiale de distribuţie unghiulară apare un factor de împrăştiere de forma unei funcţii F, depinzând de energia iniţială a fotonului, $h\nu$, de numărul atomic al substanţei ţintă, Z şi de unghiul plan de împrăştiere θ' :

$$\frac{d\sigma_{RT}(h\nu,\theta',Z)}{d\Omega'} = \frac{r_0^2}{2}\left(1+\cos^2\theta'\right)F^2(h\nu,\theta',Z) \tag{61}$$

Observaţie: Deoarece în expresia de mai sus apare pătratul funcţiei de împrăştire, $F(h\nu,\theta',Z)$, rezultă că probabilitatea de realizare a impactului depinde de pătratul numărului atomic al substanţei ţintă.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Notă: Experimentele au evidențiat că pentru fotoni *X* de 1 MeV, cea mai mare parte a radiației împrăștiate pe o țintă de aluminiu se regăsește într-un unghi de 20 de grade.

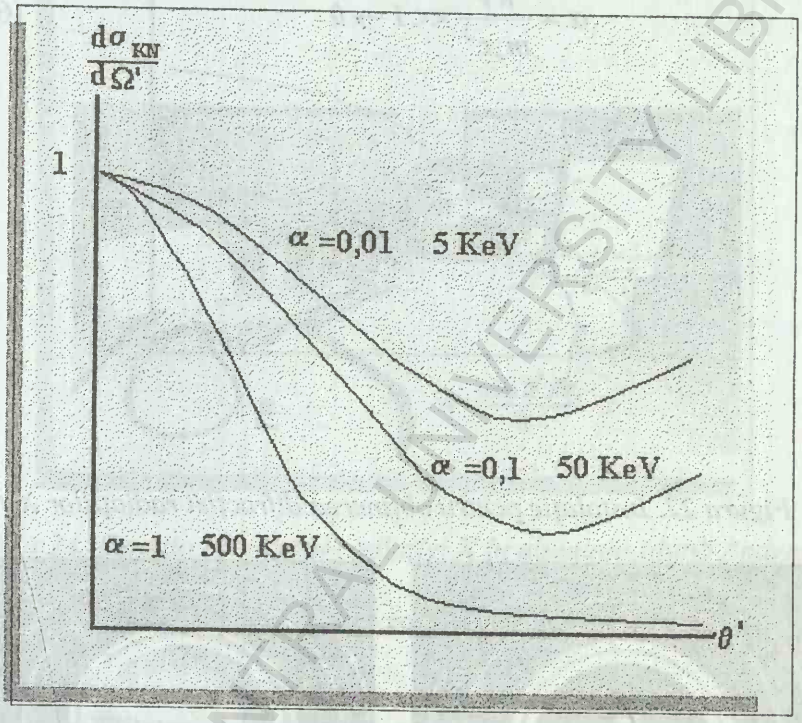


Figura 21. Secțiunea eficace diferențială la difuzia Klein-Nishina – normalizare la unitate (după Anderson)

În cazul când studiile de împrăștiere coerentă a fotonilor de energii mici se efectuează pe materiale cristaline, caracterizate de structuri spațiale ordonate ale planelor de atomi, atunci în radiația împrăștiată se observă maxime și minime alternante - fenomenul de difracție Bragg. Această tehnică de investigare a structurilor materialelor s-a dovedit de mare importanță în studiul macromoleculelor biologice conducând la determinarea unor parametri spațiali ai acestora.

Relația lui Thomson a fost dedusă în aproximația că energia fotonilor este foarte mică în comparație cu energia de repaus a electronului, adică parametrul α tinde către zero:

$$\alpha = \frac{h\nu}{m_e c^2} << 1 \to 0 \qquad (62)$$

Figura 22. Instalație pentru obținerea difracției radiațiilor X

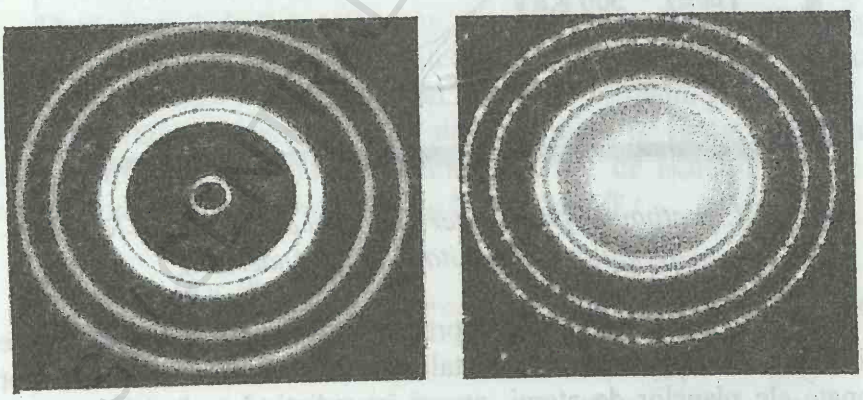


Figura 23. Paternuri de difracție prin aluminiu a radiației X (stânga) și a electronilor

În cazul când acest parametru este de valoare semnificativă atunci sunt valabile relațiile Klein-Nishina.

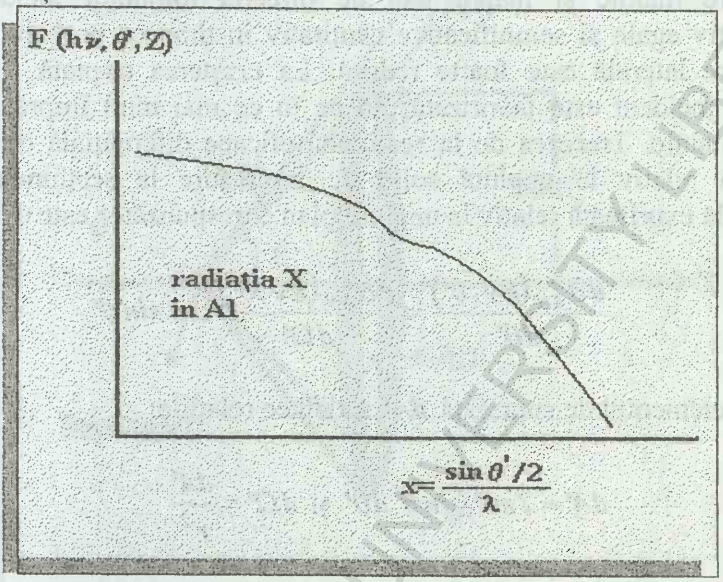


Figura 24. Funcția F în cazul radiației X în aluminiu (după Anderson)

Împrăștierea fotonilor de energii comparabile cu energia de repaus a electronului

Probabilitatea de realizare a acestui fenomen este evaluată în elementul de unghi solid care corespunde unghiului plan de împrăștiere $(\theta', \theta'+d\theta')$ și nu mai depinde de numărul atomic Z al materialului țintă. Formula Klein-Nishina permite regăsirea relațiilor cunoscute ce se utilizează pentru descrierea efectului Compton - efect dominant în radioterapia cu radiații, precum și a formulei Rayleigh-Thomson care apare ca un caz particular corespunzător unui parametru α foarte mic:

$$\frac{d\sigma_{KN}(h\nu,\theta')}{d\Omega'} = \frac{r_0^2}{2}\left[\frac{1+\cos^2\theta'}{(1+\alpha(1-\cos\theta'))^2} + \frac{\alpha^2(1-\cos\theta')^2}{(1+\alpha(1-\cos\theta'))^3}\right] \quad (63)$$

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

S-a arătat că la energii mici (difuzia Rayleigh-Thomson) probabilităţile de împrăştiere înainte şi înapoi faţă de direcţia fotonului incident sunt aproximativ egale şi semnificative cantitativ în timp ce probabilitatea de împrăştiere laterală este foarte redusă. La creşterea treptată a energiei fotonului incident este favorizată din ce în ce mai mult împrăştierea pe direcţia înainte. Trecerea de la secţiunea eficace diferenţială de ciocnire exprimată relativ la unghiul solid de împrăştire la secţiunea eficace diferenţială exprimată relativ la unghiul plan corespunzător este de forma:

$$\frac{d\sigma_{KN}(h\nu,\theta')}{d\theta'} = \frac{d\sigma_{KN}(h\nu,\theta')}{d\Omega'}.2\pi \sin\theta' \qquad (64)$$

deoarece elementul de suprafaţă dA' satisface relaţiile:

$$dA' = 2\pi r^2 \sin\theta' d\theta' \text{ şi } d\Omega' = \frac{dA'}{r^2} \qquad (65).$$

Particularizarea care conduce la relaţiile cantitative de la difuzia inelastică Compton presupune trecerea de la coordonatele fotonului la cele ale electronului deviat după impactul cu fotonul - unghiul θ'_e:

$$\frac{d\sigma_{KN}(h\nu,\theta'_e)}{d\theta'_e} = \frac{d\sigma_{KN}(h\nu,\theta')}{d\theta'} \qquad (66)$$

Din teoria prezentată se obţin rezultatele cunoscute referitoare la faptul că toţi electronii difuzaţi prin efect Compton se regăsesc într-un unghi de maxim 90^0:

$$\frac{\pi}{2} > \theta'_e \geq 0 \qquad (67)$$

şi că probabilitatea ca electronii să fie împrăştiaţi pe direcţia înainte scade la creşterea energiei fotonilor incidenţi.

BU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

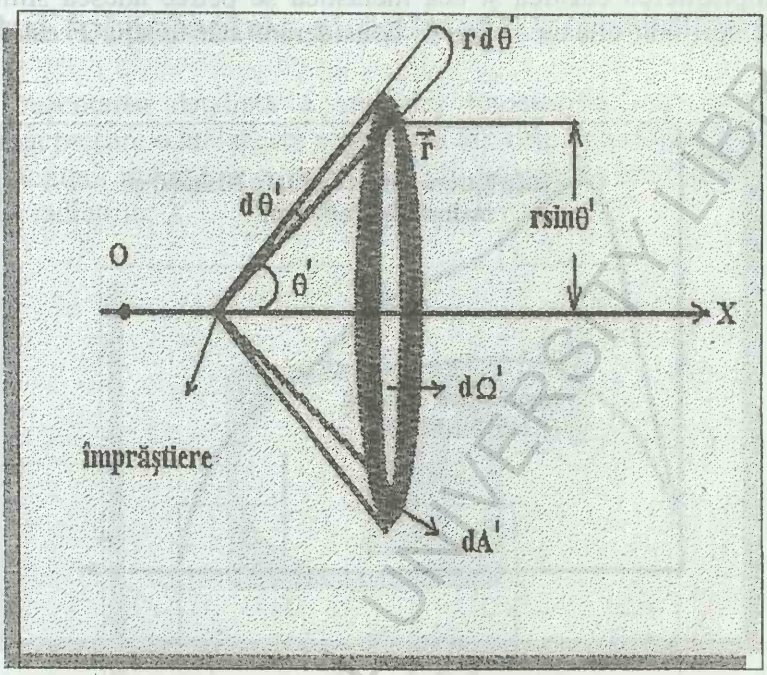


Figura 25. Împrăştierea fotonilor în unghiul solid elementar centrat pe axa OX de deplasare a fotonilor iniţiali

De asemenea se obţin expresiile cunoscute pentru energia cinetică a electronului difuzat. Pentru cazul electronilor legaţi se multiplică secţiunea eficace cu un factor de împrăştiere inelastică care depinde de energia fotonului incident, de numărul atomic al substanţei ţintă şi de unghiul plan de împrăştiere a fotonului: $S(h\nu,\theta',Z)$.

Astfel se lucrează cu:

$$d\sigma_{inelast} = d\sigma_{KN} S(h\nu,\theta',Z) \qquad (68)$$

Calculându-se valoarea funcţiei S pentru câteva elemente chimice s-a găsit că S depinde proporţional de numărul atomic şi invers proporţional de energia fotonului.

Cum împrăştierea elastică şi cea inelastică se petrec adesea simultan, în expresia secţiunii eficace se iau în considerare atât funcţia F cât şi funcţia S.

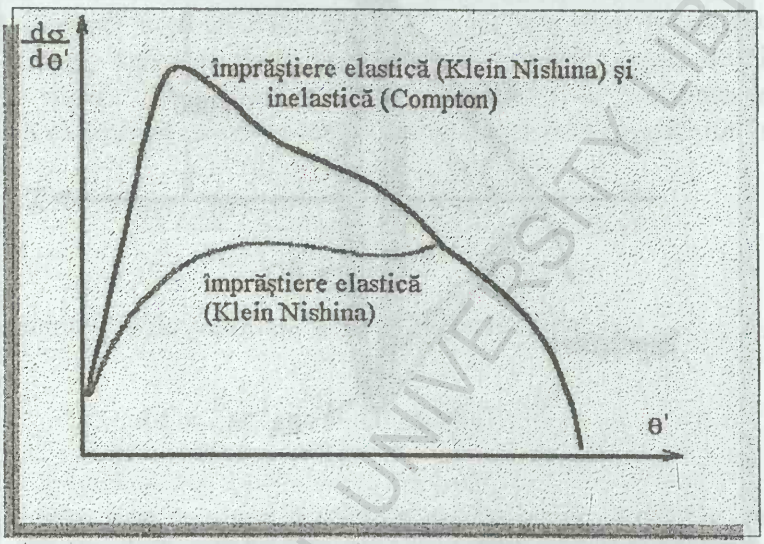


Figura 26. Variaţia secţiunii eficace diferenţiale de împrăştiere a fotonilor de energii mici şi medii, în funcţie de unghiul plan de împrăştiere a fotonului (după Anderson)

Dacă creşterea valorii uneia din variabilele $h\nu, \theta', Z$ duce la creşterea lui $F(h\nu, \theta', Z)$, de exemplu, atunci, simultan se obţine şi descreşterea lui $S(h\nu, \theta', Z)$. Difuzia inelastică Compton este fenomenul fizic principal care stă la baza aplicaţiilor radioterapeutice ale radiaţiilor ionizante. Radiaţiile ionizante electromagnetice cel mai mult utilizate în radioterapie sunt radiaţiile gamma emise de radionuclizi naturali cum ar fi Co^{60} care emite cunoscutele radiaţii de 1,17 MeV şi 1,33 MeV. Deşi dependenţa de numărul atomic al materialului ţintă este evidentă în expresia secţiunii eficace totuşi, pentru elemente cu Z relativ mic, cum sunt elementele chimice dominante în constituţia ţesuturilor vii (C, O, H, N), variaţia secţiunii eficace cu valoarea lui Z nu prezintă importanţă practică.

Efectul fotoelectric şi aplicaţii biomedicale

Prezentarea detaliată a efectului fotoelectric este motivată de importanţa pe care o are acesta pentru una din cele mai răspândite aplicaţii ale interacţiunii radiaţiilor cu ţesuturile vii: imagistica medicală bazată pe absorbţia radiaţiilor *X*.

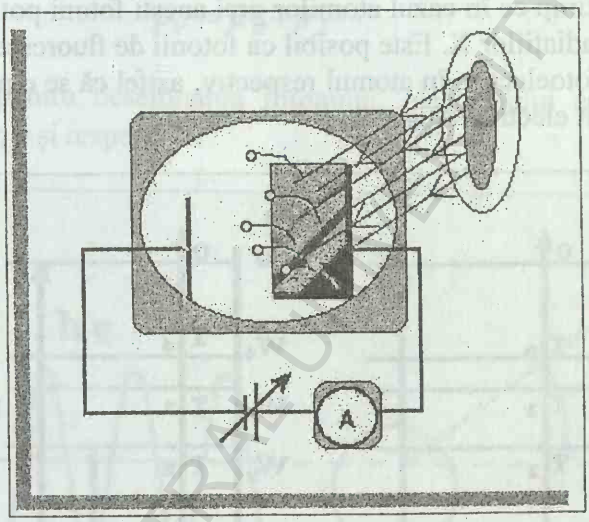


Figura 27. Schema de principiu a instalaţiei de evidenţiere a efectului fotoelectric

Emisia fotoelectronului este declanşată de absorbţia unui foton *X* cu energie $h\nu$ (h-constanta lui Planck, iar ν-frecvenţa) suficientă pentru a compensa energia de legătură W_n a electronului (pe nivelul energetic caracterizat de numărul cuantic n):

$$h\nu = W_n + T'_e \qquad (69)$$

T'_e fiind energia cinetică transmisă fotoelectronului care părăseşte substanţa. Indicele 'prim' desemnează situaţia în urma interacţiunii. Prin

expulzia electronului de pe nivelul ***n***, un alt electron, de pe nivelul superior, ***m***, poate ocupa locul rămas liber, iar diferența de energie dintre nivelele ***m*** și ***n*** se regăsește sub forma unui foton de fluorescență, $h\nu'$:

$$h\nu' = W_n - W_m \tag{70}$$

În cazul unui atomilor ușori fotonii de fluorescență au energii în domeniul ultraviolet în timp ce în cazul atomilor grei aceşti fotoni pot avea şi energii în domeniul radiațiilor **X**. Este posibil ca fotonii de fluorescență să producă un nou efect fotoelectric în atomul respectiv, astfel că se emite un al doilea electron, numit electron Auger.

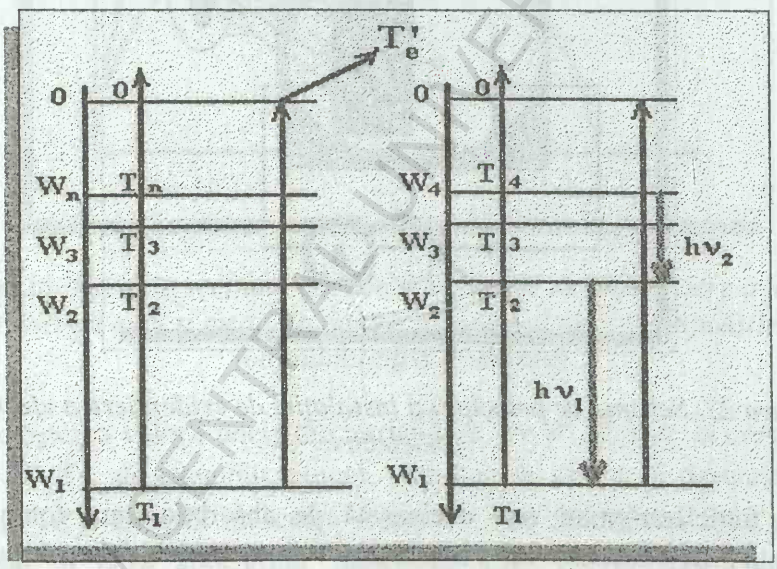


Figura 28. Efectul fotoelectric. Stânga: Expulzia unui electron de pe nivelul energetic n=1 (stratul K). Fotonul incident trebuie să aibă suficientă energie pentru a smulge electronul din atracția atomului. Restul de energie este transferat electronului sub formă de energie cinetică. Dreapta: Restabilirea energetică a atomului. În cazul prezent se admite că nivelul cel mai energetic este nivelul 4 şi că restabilirea se face prin emisia celor doi fotoni de fluorescență, $h\nu_1$ şi $h\nu_2$ (după Grémy şi Perrin)

Dacă luăm în considerare şi energia cinetică a ionului în urma emisiei fotoelectronului şi adăugăm şi legea conservării impulsului atunci, pentru un atom în repaus înaintea interacţiunii, obţinem:

$$h\nu = W_n + T'_e + T'_i \tag{84}$$

$$\vec{p}_\nu = \vec{p}'_e + \vec{p}'_i \tag{71}$$

unde indicii pentru desemnarea fotonului, electronului emis şi ionului rezultat sunt ν, e şi respectiv i.

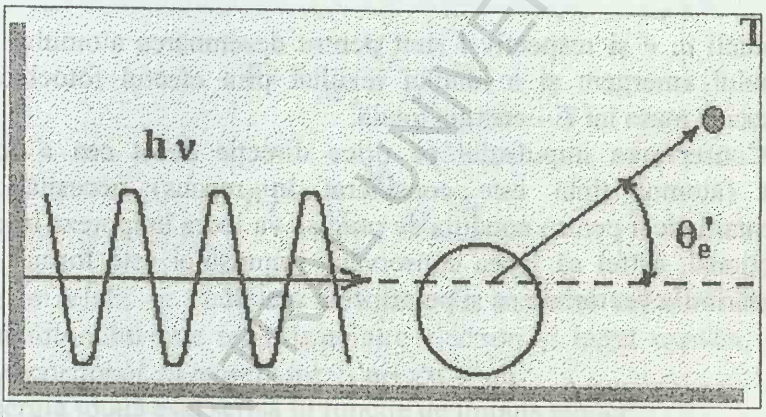


Figura 29. Interacţiunea foton-atom în cadrul efectului fotoelectric

Din studiul acestor două relaţii se vede că efectul fotoelectric nu poate avea loc pe un electron liber ci numai pe un electron legat. Într-adevăr, prin reducere la absurd, dacă nu există atomul în care electronul este legat (energia de legătură se consideră egală cu zero), deci nu există nici ionul în urma interacţiunii (impulsul p'_i şi energia cinetică T'_i sunt egale cu zero):

$$E_n = p'_i = T'_i = 0 \tag{72}$$

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

atunci rezultă că legea conservării energiei nu este respectată (energia fotonului incident nu este egală cu energia cinetică a electronului emis):

$$p_\nu c = p'_e\, c = \sqrt{(T'_e)^2 + 2m_e c^2 T'_e} > T'_e \qquad (73).$$

Condiția limită de producere a efectului fotoelectric

Se poate găsi energia de prag (minimă) a efectului fotoelectric dacă se scrie legea conservării pentru energia totală:

$$h\nu + M_a c^2 = E'_e + E'_i = M_e c^2 + T'_e + M_i c^2 + T'_i \qquad (74)$$

unde indicii *a, e* şi respectiv *i* sunt pentru desemnarea atomului ţintă, a electronului emergent şi a ionului rezultat prin efectul fotoelectric, *M* simbolizează masa iar *E* - energia totală.

Conservarea impulsului pe orice direcţie decât cea a fotonului incident (atomul ţintă este considerat în repaus) necesită energie suplimentară, deci pentru condiţia de prag se va lucra în ipoteza impactului unidirecţional, astfel că legea conservării impulsului este formal aceeaşi pentru mărimile vectoriale ca şi pentru cele scalare.

$$p_\nu = p'_e + p'_i \qquad (75)$$

Energia de legătură E_n apare sub forma:

$$h\nu = (M_e + M_i - M_a)c^2 + T'_e + T'_i = E_n + T'_e + T'_i \qquad (76).$$

Condiţia de minim a energiei fotonului rezultă din condiţia de minim a sumei energiilor cinetice a fotoelectronului şi ionului rezultat. Problema se rezolvă mai uşor lucrând în sistemul centrului de masă, care se deplasează cu viteza V_{CM} faţă de sistemul laboratorului, deoarece suma impulsurilor devine egală cu zero.

Expresiile impulsurilor devin:

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$p'_e = M_e V_{CM} \tag{77}$$

$$p'_i = M_i V_{CM} \tag{78}$$

$$p'_e + p'_i = p_\nu \tag{79}$$

Rezultă că, la limită:

$$p'_i = \frac{M_i}{M_e} p'_e = \frac{M_i}{M_e}(p_\nu - p'_i) \tag{80}$$

$$p'_i = \frac{M_i}{M_e + M_i} p_\nu \tag{81}$$

$$p'_e = \frac{M_e}{M_e + M_i} p_\nu \tag{82}$$

Din aceste relații se vede că, la limită, în sistemul centrului de masă, impulsul fotonului este repartizat între electron și ionul rezultat, *în mod direct proporțional cu masele lor.*

Dacă energia totală este scrisă în funcție de impuls atunci:

$$E' = \sqrt{(p')^2 c^2 + M^2 c^4} \tag{83}$$

iar condiția de prag devine:

$$h\nu_{min} + M_a c^2 = \sqrt{(p'_e)^2 c^2 + M_e{}^2 c^4} + \sqrt{(p'_i)^2 c^2 + M_i^2 c^4} =$$
$$= \sqrt{\frac{M_e^2 (h\nu_{min})^2}{(M_e + M_i)^2} + M_e^2 c^4} + \sqrt{\frac{M_i^2 (h\nu_{min})^2}{(M_e + M_i)^2} + M_i^2 c^4} \tag{84}$$

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

adică:

$$h\nu_{min} = \sqrt{(h\nu_{min})^2 + (M_e + M_i)^2 c^4} \tag{85}$$

Prin ridicare la pătrat se ajunge la forma:

$$2M_a c^2 h\nu_{min} + M_a^2 c^4 = (M_e + M_i)^2 c^4 \tag{86}$$

de unde rezultă:

$$h\nu_{min} = \frac{(M_e + M_i)^2 c^4 - M_a{}^2 c^4}{2M_a c^2} =$$

$$= (M_e + M_i - M_a)c^2 \left[1 + \frac{(M_e + M_i - M_a)c^2}{2M_a c^2} \right] \tag{87}$$

adică:

$$h\nu_{min} = W_n \left[1 + \frac{W_n}{2M_a c^2} \right] \tag{88}$$

Concluzia este că energia fotonului trebuie să fie mai mare decât energia de legătură, deşi în multe cazuri concrete energia de legătură fiind mult mai mică decât dublul energiei de repaus a atomului ţintă, fracţia din paranteză este neglijabilă în raport cu unitatea şi se poate aproxima:

$$h\nu_{min} \cong W_n \tag{89}$$

aşa cum se şi foloseşte în cele mai multe abordări matematice ale efectului fotoelectric.

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Dacă energia fotonului incident este superioară pragului atunci bilanțul energetic arată că din energia fotonului absorbit se *transferă* electronului emis energia egală cu diferența dintre energia cuantei corespunzătoare fotonului și energia de legătură a electronului în substanță și, pe de altă parte, se generează unul sau mai mulți fotoni de fluorescență cu energii inferioare lui W_n (energie *difuzată*) în final rezultând un ion (energia de ionizare corespunzând celei mai mici energii de legătură).

Deoarece energia de ionizare este mică în comparație cu cea transferată fotoelectronului și cea difuzată prin intermediul fotonilor de fluorescență, coeficientul de atenuare liniară a radiațiilor ionizante electromagnetice prin efect fotoelectric poate fi descompus în două componente:

$$\mu_f = \mu_f^t + \mu_f^d \tag{90}$$

Coeficientul de atenuare prin efect fotoelectric depinde mult de numărul atomic al atomului absorbant și de energia fotonului absorbit. O relație destul de frecvent utilizată în *aplicațiile biomedicale* ale radiațiilor ionizante este de forma:

$$\frac{\mu_f}{\rho} = b\left(\frac{Z^4}{A}\right)\frac{1}{(h\nu)^3} \tag{91}$$

unde μ_f/ρ este coeficientul masic de atenuare prin efect fotoelectric (ρ este densitatea), Z este numărul atomic, A este masa atomului absorbant iar b este un factor care prezintă variații bruște pentru anumite energii ale fotonului absorbit (legea Bragg și Pierce).

În medicină efectul fotoelectric are o pondere însemnată în cazul diagnosticului cu radiații X, unde energiile uzuale sunt în domeniul 60-120 kV. Între coeficientul masic de atenuare și secțiunea eficace integrală σ există o relație de directă proporționalitate de forma (valabilă pentru orice fel de interacțiuni):

$$\frac{\mu}{\rho} = n_m \sigma \tag{92}$$

unde n_m este numărul de atomi absorbanți pe unitatea de masă.

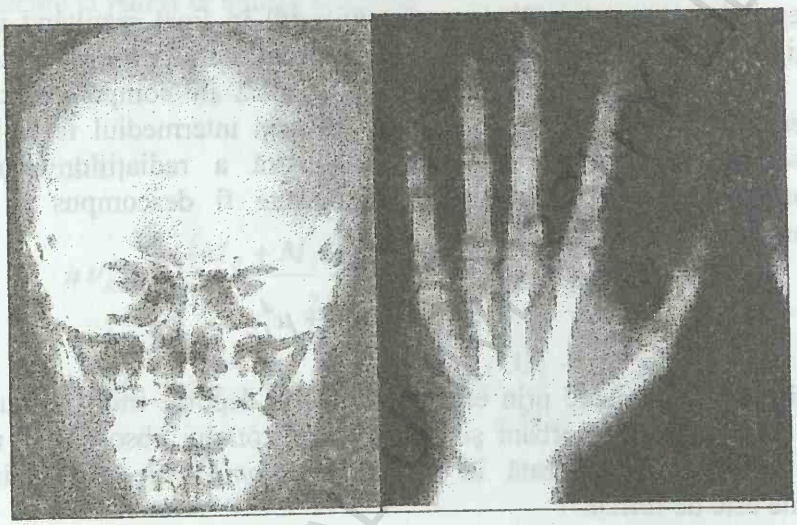


Figura 30. Contrast radiologic natural – țesutul osos

Dar care este expresia diferențială a secțiunii eficace? Pentru efectul fotoelectric de la nivelul păturii electronice K din atom această expresie a secțiunii eficace diferențiale, $d\sigma$ (se poate marca și cu indicele k, în forma $d\sigma_k$, ca în figura de mai jos) este dată de:

$$\frac{d\sigma(h\gamma, T'_e, \theta'_e)}{d\Omega'_e} \approx r_0^2 \alpha_{sf}^{\ 4} Z^5 \left(\frac{m_e c^2}{h\gamma}\right)^{\frac{7}{2}} \frac{\sin^2 \theta'_e}{\left[1 - \frac{p'_e c}{m_e c^e} \cos\theta'_e\right]^4} \tag{93}$$

unde m_e este masa electronului, c este viteza luminii în vid, r_0 este raza electronului în accepție clasică, θ'_e este unghiul de difuzie al fotoelectronului, T'_e este energia lui cinetică, p'_e este impulsul său, Z este numărul atomic al atomului absorbant iar α_{sf} este constanta structurii fine.

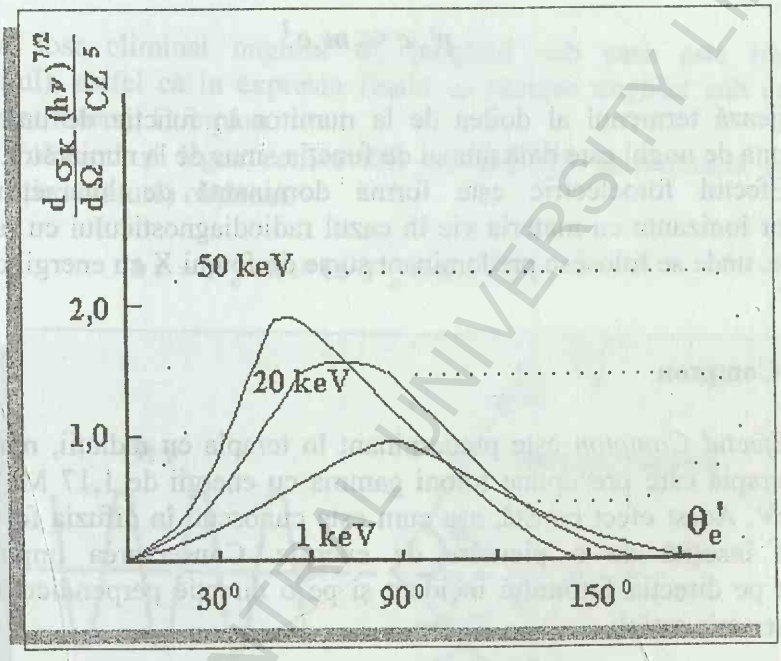


Figura 31 . Probabilitatea maximă de împrăștiere a fotoelectronului (dată de secțiunea eficace diferențială) corespunde la unghiuri cu atât mai mari cu cât energia fotonului incident este mai mică (la materiale cu Z mic așa cum sunt și constituienții materiei vii). La energii de circa 1 keV fotoelectronul este expulzat practic perpendicular pe direcția incidentă. Pe ordonată este secțiunea eficace diferențială înmulțită cu factorul ce depinde de energia fotonului și numărul atomic al atomului țintă. C este o constantă pentru normalizarea curbelor la unitate pentru unghiul de 90 de grade (după Anderson)

BCU "Al. I. Cuza" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Dacă analizăm dependența de unghiul de împrăștiere a secțiunii eficace diferențiale atunci se vede că această secțiune (probabilitatea de producere a efectului) este maximă pentru un unghi de 90 de grade la valori mici ale energiei fotonului incident în raport cu energia de repaus a electronului.

Într-adevăr, pentru:

$$p'_e c << m_e c^2 \tag{94}$$

se neglijează termenul al doilea de la numitor în funcție de unitate şi dependența de unghi este dată numai de funcția sinus de la numărător.

Efectul fotoelectric este forma dominantă de interacțiune a radiațiilor ionizante cu materia vie în cazul radiodiagnosticului cu radiații ionizante, unde se folosesc predominant surse de fotoni X cu energii de 60-120 keV.

Efectul Compton

Efectul Compton este predominant în terapia cu radiații, mai ales cobaltoterapia care presupune fotoni gamma cu energii de 1,17 MeV sau 1,33 MeV. Acest efect constă, așa cum este cunoscut, în difuzia fotonilor incidenți însoțită de o pierdere de energie. Conservarea impulsului proiectat pe direcția fotonului incident şi pe o direcție perpendiculară pe aceasta se scrie astfel:

$$\frac{h\nu}{c} = \frac{h\nu' \cos\theta'}{c} + p'_e \cos\theta'_e \tag{95}$$

$$0 = p'_e \sin\theta'_e - \frac{h\nu' \sin\theta'}{c} \tag{96}$$

sau:

$$p'_e c \cos\theta'_e = h\nu - h\nu' \cos\theta' \tag{97}$$

$$p'_e c \sin\theta'_e = h\nu' \sin\theta' \tag{98}$$

unde semnificațiile simbolurilor folosite sunt cele din figura de mai jos. Prin ridicare la pătrat şi sumare rezultă:

BUIASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$(p'_e c)^2\left(\sin^2\theta'_e+\cos^2\theta'_e\right)=$$
$$(h\nu)^2-2h\nu h\nu'\cos\theta'+(h\nu')^2\left(\sin^2\theta'+\cos^2\theta'\right)(p'_e c)^2$$
$$=(h\nu)^2-2h\nu h\nu'\cos\theta'+(h\nu')^2 \qquad (99)$$

Deci a fost eliminat unghiul θ'_e (unghiul sub care este împrăştiat electronul), astfel că în expresia finală va rămâne unghiul sub care este împrăştiat fotonul Compton.

Folosind şi legea conservării energiei (în aproximaţia neglijării energiei de legătură) obţinem:

$$h\nu=T'_e+h\nu' \Leftrightarrow T'_e=h\nu-h\nu' \qquad (100).$$

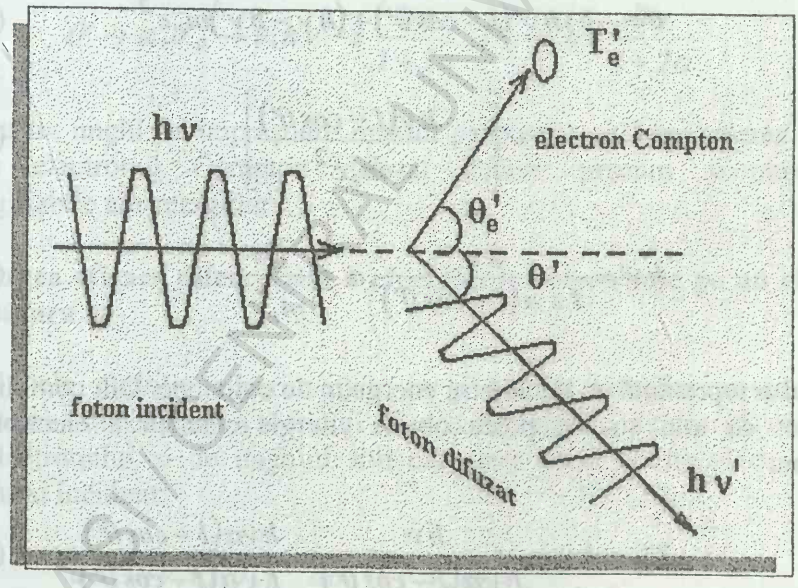


Figura 32 . Efectul Compton este considerat ca o interacţiune între un foton şi un electron, în urma căreia fotonul este difuzat cu energia diminuată iar electronul cu un câştig de energie cinetică

Prin substituirea acestei relații în expresia relativistică:

$$p^2c^2 = T^2 + 2Tmc^2 \tag{101}$$

se obține:

$$\begin{aligned}(p'_e\,c)^2 = T'^2_e + 2T'_e\,m_ec^2 &= (h\nu - h\nu')^2 + 2(h\nu - h\nu')m_ec^2 \\ (p'_e\,c)^2 &= (h\nu)^2 - 2h\nu h\nu' + (h\nu')^2 + 2(h\nu - h\nu')m_ec^2\end{aligned} \tag{102}$$

Prin scăderea ecuației rezultate din conservarea impulsului din ecuația rezultată din conservarea energiei se obține:

$$0 = -h\nu h\nu'(1-\cos\theta') + (h\nu - h\nu')m_ec^2 \tag{103}$$

sau:

$$\Leftrightarrow h\nu = h\nu'\left[1 + \frac{h\nu(1-\cos\theta')}{m_ec^2}\right] \tag{104}$$

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1+\alpha(1-\cos\theta')}, \alpha = \frac{h\nu}{m_ec^2} \tag{105}$$

Raportul α reprezintă un parametru energetic de coliziune. Din combinarea ecuațiilor de mai sus se poate obține energia cinetică a electronului Compton:

$$T'_e = h\nu - \frac{h\nu}{1+\alpha(1-\cos\theta')} = \frac{h\nu\alpha(1-\cos\theta')}{1+\alpha(1-\cos\theta')} \tag{106}$$

precum și unghiul de difuzie al electronului:

BCUIASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$ctg\theta'_e = \frac{1+\alpha(1-\cos\theta')-\cos\theta'}{\sin\theta'} \qquad (107).$$

Limitele de producere a efectului Compton

Pentru un unghi de împrăştiere foarte mic pentru foton avem un unghi de aproximativ 90^0 pentru electronul împrăştiat, energia fotonului difuzat fiind foarte puţin diferită de cea a fotonului incident iar energia cinetică a electronului difuzat fiind foarte mică:

$$\theta' \to 0, \theta'_e \to \frac{\pi}{2}, h\nu' \to h\nu, T'_e \to 0 \qquad (108)$$

$$\theta' \to \pi, \theta'_e \to 0, h\nu' \to \frac{h\nu}{1+2\alpha}, T'_e \to h\nu\frac{2\alpha}{1+2\alpha} \qquad (109)$$

Pentru un unghi de împrăştiere maxim pentru foton (împrăştierea înapoi) avem electronul Compton difuzat înainte precum şi modificări neneglijabile ale energiilor.

Secţiunea eficace diferenţială a efectului fotoelectronic pe un electron din pătura k

Rezultatele studiilor experimentale ca şi a celor teoretice au condus la următoarea dependenţă a secţiunii eficace diferenţiale, de energia cinetică a fotoelectronului şi de unghiul sub care este emis acesta şi de energia fotonului incident:

$$\frac{d\sigma_k\left(h\nu, T'_e, \theta'_e\right)}{d\theta'_e} = \frac{d\sigma_k\left(h\nu, T'_e, \theta'_e\right)}{d\Omega} 2\pi \sin\theta'_e \qquad (110)$$

BCU "I. CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$\frac{d\sigma_k\left(h\nu,T_e^{'},\theta_e^{'}\right)}{d\theta_e^{'}} \cong r_0^2\alpha_{sf}^4 Z^5\left(\frac{m_e c^2}{h\nu}\right)^{7/2} \frac{\sin^3\theta_e^{'}}{\left[1-\frac{p_e^{'}c}{m_e c^2}\cos\theta_e^{'}\right]^4} \quad (111)$$

Pentru $p_e^{'} << m_e c$ se obține:

$$\frac{d\sigma_k}{d\theta_e^{'}} \approx r_0^2\alpha_{sf}^4 Z^5\left(\frac{m_e c^2}{h\nu}\right)^{7/2} \sin^3\theta_e^{'} \quad (112)$$

Pentru a obține forma integrală se integrează relația de mai sus de la 0 la π:

$$\sigma_k(h\nu) \approx r_0^2\alpha_{sf}{}^4 Z^5\left(\frac{m_e c^2}{h\nu}\right)^{7/2} \int_0^{\pi}\sin^3\theta_e^{'}d\theta_e^{'} \quad (113)$$

din care rezultă:

$$\sigma_k(h\nu) \approx r_0^2\alpha_{sf}{}^4 Z^5\left(\frac{m_e c^2}{h\nu}\right)^{7/2} \cdot\frac{4}{3} \quad (114)$$

Dacă se vine la formula de calcul propusă de Thomson pentru difuzia radiațiilor se poate obține o legătură între cele două secțiuni eficace în formă integrală. Într-adevăr, relația (72) se poate exprima în funcție de unghiul plan, θ':

$$\frac{d\sigma_T(\theta')}{d\theta'} = 2\pi\sin\theta'\frac{d\sigma_T}{d\Omega'} \quad (115)$$

iar, după integrare între aceleași limite ale unghiului plan rezultă:

BCU IAȘI - CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$\sigma_T = \pi r_0^2 \int_0^{\pi} \sin\theta' \left(1 + \cos^2\theta'\right) \tag{116}$$

adică:

$$\sigma_T = \frac{8}{3}\pi r_0^2 \tag{117}$$

ceea ce conduce la:

$$\sigma_k \approx \frac{\sigma_T}{2\pi} \alpha_{sf}{}^4 Z^5 \left(\frac{m_e c^2}{h\nu}\right)^{7/2} \tag{118}$$

reprezentând o proporționalitate între cele două secțiuni eficace în formă integrală.

Notă. O altă relație acceptată pentru secțiunea eficace integrală a fenomenului de efect fotoelectric în țesuturile biologice este de forma:

$$S\left(cm^2\right) = \left(2{,}04.10^{-30}\right) \frac{Z^3}{(h\nu)^3} \left(1 + 0{,}008Z\right) \tag{119}$$

unde energia fotonului se exprimă în MeV iar dependența de numărul atomic merge până la puterea a patra (în timp ce, în formula rezultată din integrarea de mai sus dependența de Z merge până la puterea a cincea iar dependența de inversul energiei fotonului depășește puterea a treia (7/2>3).

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Generarea de perechi electron-pozitron

Acest mod de interacţiune al radiaţiilor cu materia este dominant numai pentru energii relativ mari care nu au în mod direct aplicaţii în medicină şi biologie însă cu care avem de-a face în cazul iradierilor accidentale grave (făcând, astfel, obiectul protecţiei contra radiaţiilor).

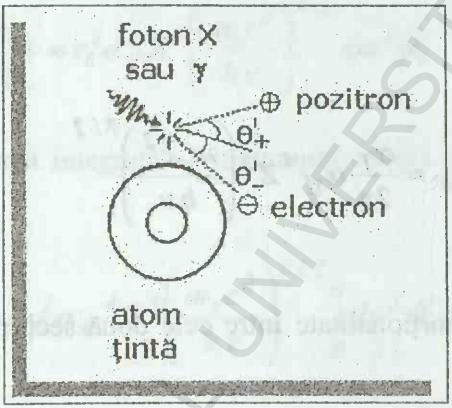


Figura 33. Materializarea unui foton X sau γ în apropierea unui atom(θ'_+ respectiv θ'_- reprezintă unghiurile plane sub care se deplasează particulele)

Fenomenul (descoperit de Anderson în 1932) constă în materializarea unui foton la frânarea în câmpul unui nucleu – transformarea fotonului într-un electron şi un pozitron (nucleul ţintă participă la interacţiune fără să îşi modifice identitatea).

$$A + h\nu \rightarrow A + e^- + e^+ \qquad (120)$$

Ţinta poate fi atât un nucleu atomic din mediul străbătut cât şi un electron – important este câmpul său electric. În acest al doilea caz interacţiunea este

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

denumită generare de triplet deoarece rezultă trei particule în mişcare: electronul, pozitronul şi electronul atomic de recul.

$$e^- + h\nu \rightarrow e^- + e^+ + e^- \tag{121}$$

Condiţia energetică se poate scrie ca:

$$h\nu_{min} = 2m_e c^2 \left[1 + \frac{2m_e c^2}{2M_x c^2} \right] \tag{122}$$

Dacă ţinta este un nucleu, atunci $M_x >> m_e$ şi $h\nu_{min} = 2m_e c^2$ adică cel puţin 1,02 MeV iar dacă ţinta este un electron atomic atunci $M_x = m_e$ şi $h\nu_{min} = 4m_e c^2$ respectiv minimum 2,04 MeV.

Probabilitatea de generare a pozitronului (similar cu cea de generare a electronului), exprimată prin secţiunea eficace diferenţială de ordinul al doilea, este de forma:

$$\frac{d^2\sigma(h\nu, Z, \theta'_+, T'_+)}{d\Omega_+ dT'_+} \approx \frac{r_0^2 \alpha_{sf} Z^2 f(h\nu, Z, \theta'_+, T'_+)}{\left[1 + \left(\frac{T'_+ + m_e c^2}{m_e c^2} \right)^2 sin^2 \theta'_+ \right]^2} \tag{123}$$

ceea ce este aproximativ egal cu:

$$\cong \frac{r_0^2 \alpha_{sf} Z^2 f(h\nu, T'_+, Z, \theta'_+)}{T'^4_+ sin^4 \theta'_+} \tag{124}$$

unde Z este numărul atomic al substanţei străbătute de radiaţia fotonică, $h\nu$ este energia fotonului, r_o este raza electronului în accepţie clasică, α_{sf} este constanta structurii fine, T'_+ este energia cinetică a pozitronului

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

generat iar θ'_+ reprezintă unghiul plan sub care se deplasează pozitronul, f fiind o funcție ce înglobează dependența secțiunii eficace de energiile fotonului și respectiv pozitronului precum și de Z și θ'_+.

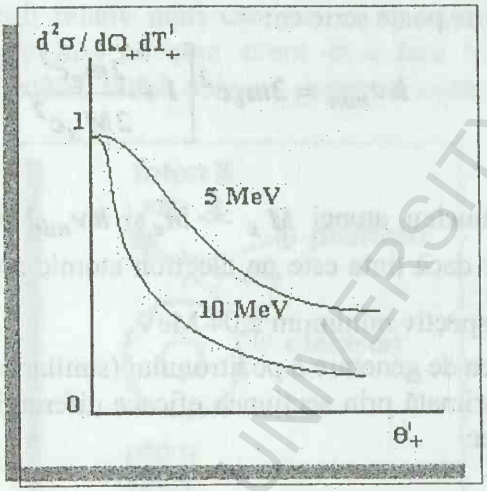


Figura 34. Secțiunea eficace diferențială a procesului de generare de perechi electron pozitron

Integrând această diferențială de ordinul al doilea, în raport cu unghiul solid $d\Omega'_+$, obținem:

$$\frac{d\sigma(h\nu, T'_+, Z)}{dT'_+} \cong r_0^2 \alpha_{sf} Z^2 g(h\nu, T'_+, Z) \qquad (125)$$

g fiind o nouă funcție, direct proporțională cu energia fotonului și invers proporțională cu numărul atomic al mediului străbătut de fotoni:

$$g(h\nu, T'_+, Z) \approx h\nu \qquad (126)$$

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$g(h\nu, T'_+, Z) \approx \frac{1}{Z} \tag{127}$$

După integrarea în raport cu energia cinetică se obține secțiunea eficace în formă integrală:

$$\sigma(h\nu, Z) \cong r_0^2 \alpha_{sf} h(h\nu, Z) \tag{128}$$

dependentă de numărul atomic, precum şi de energia fotonilor prin intermediul funcției ***h***. Funcția ***h*** creşte monoton cu energia fotonului: întâi mai rapid iar apoi mai lent după cum se poate vedea şi în graficul prezentat. La energii mari reacția este localizată la o distanță semnificativă față de nucleu şi electronii atomici tind să ecraneze sarcina nucleară. Funcția ***h*** poate fi redată prin graficul de mai jos.

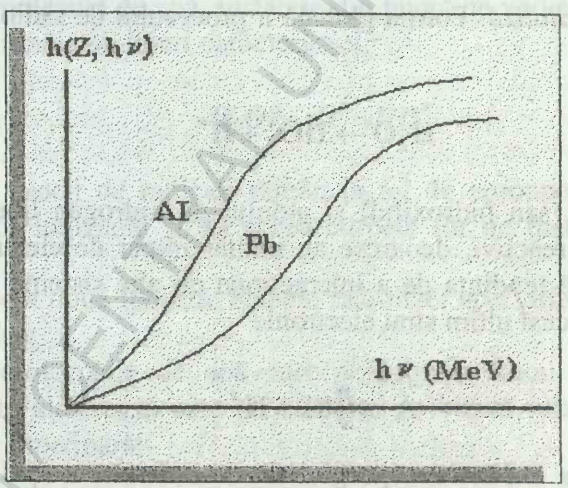


*Figura 35. Funcția **h** pentru aluminiu şi plumb (după Anderson)*

Interacțiunile de producere de perechi electron-pozitron prin frânarea în câmpul electronilor atomici sunt de asemenea descrise de funcția ***h*** dacă se înlocuieşte Z^2 cu $Z(Z+0.008Z)$.

Etapa chimică a efectelor radiaţiilor asupra organismelor vii

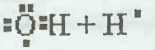
Apa este un constituient preponderent în majoritatea ţesuturilor vii, animale şi vegetale. Acumularea apei în organismele vegetale se derulează pe parcursul tuturor etapelor de dezvoltare a acestor organisme constituind mediul de reacţie intracelular pentru toate procesele metabolice. Este firesc ca şi în procesele de iradiere rolul apei din celule şi ţesuturi să fie semnificativ.

Radioliza apei

Radiaţiile ionizante care sunt absorbite în apă produc modificări structurale la nivelul unui însemnat procentaj de molecule care suferă procesul de *radioliză*. Forma globală a procesului de radioliză a apei este următoarea:

$$H_2O \rightarrow HO^{\bullet} + H^{\bullet} \qquad (129)$$

unde oxidrilul (sau hidroxilul) şi atomul de hidrogen liber sunt radicali chimici foarte reactivi, deoarece au număr impar de electroni pe ultimul strat şi prezintă tendinţa de a interacţiona cu alte sisteme atomice pentru a-şi completa acest ultim strat electronic



Pentru a explica reacţia globală de radioliză a apei s-au emis mai multe teorii dintre care două sunt edificatoare:

- ipoteza lui Samuel şi Magee;
- ipoteza lui Lea, Gray şi Platzman.
  - În prima ipoteză, etapele radiolizei apei sunt următoarele:

-moleculele de apă din imediata apropiere a traiectoriei fluxului de radiaţii ionizante pierd câte un electron:

$$H_2O+h\nu \rightarrow H_2O^+ + e^-* \quad (130)$$

-electronii eliberaţi sunt în stare energetică superioară şi au viteze relativ mici astfel că sunt repede termalizaţi prin coliziuni cu sistemele atomice din mediul ambiental şi nu ies practic din sfera de atracţie a ionilor moleculari de apă ce s-au format lângă traiectoria radiaţiilor ionizante:

$$e^-* \rightarrow e^-*_t \quad (131)$$

-moleculele de apă se refac în forma neutră iniţială dar în stare energetică superioară:

$$H_2O^+ + e^-*_t \rightarrow H_2O* \quad (132)$$

-aceste molecule de apă, instabile din punct de vedere energetic, se desfac în radicalii liberi caracteristici:

$$H_2O* \rightarrow H^\bullet + HO^\bullet \quad (133)$$

Ambele specii de radicali rămân la fel de aproape de traiectoria radiaţiilor ionizante şi de aceea curbele lor de distribuţie practic coincid.

- În cea de-a doua ipoteză, etapele radiolizei apei diferă faţă de cele de mai sus:

-moleculele de apă care absorb un foton din fluxul de radiaţii ionizante eliberează câte un electron de viteză relativ mare şi în stare energetică superioară:

$$H_2O+h\nu \rightarrow H_2O^+ + e^-_v* \quad (134)$$

-electronii liberi generaţi au energie cinetică suficientă pentru a părăsi sfera de atracţie a ionilor moleculari (pozitivi) de apă ajungând la distanţe de 50-150Å înainte de a fi termalizaţi:

BCU IAŞI - CENTRALA UNIVERSITY LIBRARY

$$e^-_v * \rightarrow e^-_t * \qquad (135)$$

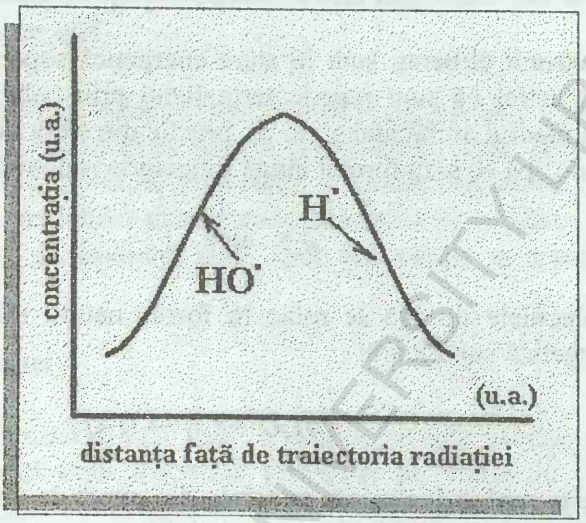


Figura 36. Concentrațiile celor doi radicali de la radioliza apei sunt aceleași la orice distanță față de traiectoria fluxului inițial de radiații (u.a. - unități arbitrare) (ipoteza lui Samuel și Magee)

-electronii termalizați ajung printre molecule de apă neutre (**electroni hidratați**) la distanțe relativ mari față de locul impactului fluxului de radiații;

$$e^-_t * \rightarrow e^-_h * \qquad (136)$$

-electronul hidratat cedează excesul de energie provenită de la fluxul de radiații unei molecule neutre de apă determinând desfacerea (reversibilă) a acesteia în radicalii oxidril ionizați negativ și hidrogen atomic:

$$H_2O + e^-_h * \leftrightarrow H^{\bullet} + HO^- \qquad (137)$$

-ionii pozitivi de apă, rămași în apropierea traiectoriei inițiale a radiației generează radicalul oxidril, în stare electrică neutră:

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$H_2O^+ \rightarrow H^+ + HO^\bullet \quad (138)$$

-ionii de hidrogen, mai mobili datorită masei lor mai reduse, pot ajunge în zona de formare a ionilor negativi oxidril pentru a-i neutraliza:

$$H^+ + HO^- \rightarrow H_2O \quad (139)$$

Cele două tipuri de radicali liberi au curbe de distribuție diferite ale concentrației în funcție de distanța până la traiectoria inițială a fluxului de radiații ionizante.

Reacțiile electronului hidratat

Electronul generat de absorbția energiei radiațiilor în moleculele de apă ajunge repede în apropierea altor componenți ai mediului celular cu care, fiind deosebit de reactiv, poate interacționa.

- **Reacții cu cationii**

Electronul hidratat poate fi captat de un cation căruia îi scade sarcina electrică cu o unitate:

$$A^{+n} + e^-_h = A^{+(n-1)} \quad (140)$$

Având în vedere importanța cationilor mici în comunicarea intercelulară este indiscutabil că neutralizarea sarcinilor acestora poate reprezenta un aspect major al perturbărilor produse de radiații la nivelul funcțiilor membranelor celulare.

- **Reacții cu anionii**

Chiar și interacțiunea cu un alt purtător de sarcină electrică negativă poate rezulta în captarea electronului hidratat:

$$C^{-n} + e^-_h = C^{-(n+1)} \quad (141)$$

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Mai puţin difuzibili decât cationii, anionii, mai ales cei macromoleculari, rămân în mediul intracelular, având un rol esenţial în echilibrul Donnan (care, în consecinţă, poate fi în mod direct perturbat în urma ionizărilor).

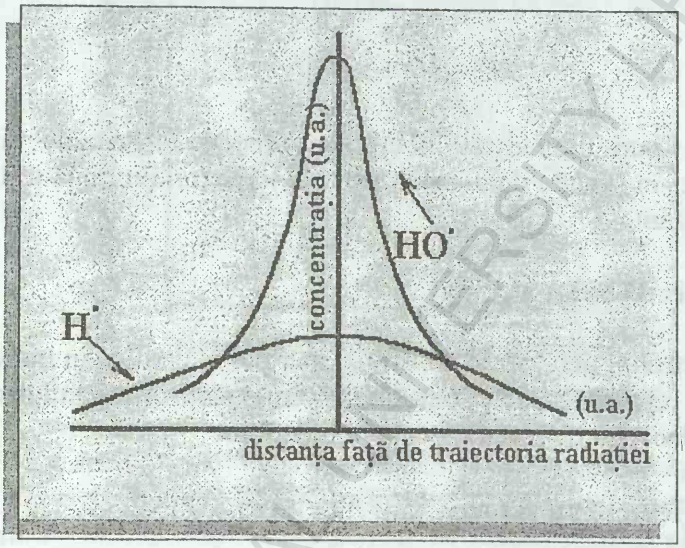


Figura 37. Concentraţia hidroxilului este mai mare în apropierea traiectoriei iniţiale a radiaţiei ionizante (u.a. - unităţi arbitrare) în timp ce atomul de hidrogen poate fi găsit în concentraţii semnificative şi la distanţe relativ mari faţă de aceasta –(ipoteza lui Lea, Gray şi Platzman)

- **Reacţii cu hidrogenul atomic**

Ceilalţi produşi de la radioliza apei sunt, la rândul lor, posibili parteneri de reacţie pentru electronul hidratat.

$$e_h^- + H^\bullet = H^{\bullet -} \qquad (142)$$

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$H^{\bullet -} + H_2O = H_2 + HO^{\bullet -} \quad (143)$$

Hidrogenul ionic astfel constituit este foarte instabil şi reacţionează cu molecule neutre de apă pe care le descompune ducând la eliberarea de hidrogen molecular şi hidroxil ionizat negativ.

- **Reacţii cu oxidrilul neutru**

Acelaşi hidroxil ionizat negativ poate rezulta şi din interacţiunea nemijlocită a electronului hidratat cu hidroxilul neutru din mediul celular:

$$e_h^- + HO^{\bullet} = HO^{\bullet -} \quad (144)$$

- **Reacţii cu molecule organice**

O reactivitate relativ mare faţă de electronii hidrataţi o prezintă compuşii carboxilici căci atomul de carbon din gruparea carbonil este polarizat pozitiv (C=O). Gruparea carboxil (COOH) este mai puţin reactivă faţă de electronul hidratat căci pozitivitatea carbonului din carbonil este parţial redusă de prezenţa oxidrilului (OH) care este donor de electroni.

În mod similar cu gruparea carbonil se comportă şi gruparea >C=N care are aceeaşi polarizare, cu carbonul pozitiv, deci este relativ reactivă faţă de electronul hidratat; şi tot în mod similar, o grupare oxidril adiacentă îi reduce din reactivitate.

Recombinările radicalilor de la radioliza apei

- **Recombinarea radicalilor oxidril**

Din reacţia a doi radicali oxidril rezultă apa oxigenată (peroxidul de hidrogen) – o specie chimică prezentă în celule şi din cauza acţiunii altor factori de stres:

$$HO^{\bullet} + HO^{\bullet} = H_2O_2 \text{ (apa oxigenată)} \quad (145)$$

BCU CLUJ / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- **Recombinarea radicalilor de hidrogen cu radicalii oxidril**

Din recombinarea hidrogenului cu oxidrilul rezultă apa.

$$HO^{\bullet} + H^{\bullet} = H_2O \qquad (146)$$

- **Recombinarea radicalilor de hidrogen**

Din reacția a doi atomi de hidrogen se constituie hidrogenul molecular.

$$H^{\bullet} + H^{\bullet} = H_2 \qquad (147)$$

Reacțiile radicalilor de la radioliza apei cu molecule din mediul celular

Dintre cele mai importante reacții pe care le declanșează radicalii de la radioliza apei în mediul intra- și extracelular sunt menționate formarea de peroxizi și reacțiile cu grupările sulfurate:

-formarea de peroxizi este mult influențată de prezența oxigenului:

$$RH + HO^{\bullet} \rightarrow R^{\bullet} + H_2O \qquad (148)$$

$$R^{\bullet} + O_2 \rightarrow RO_2^{\bullet} \qquad (149)$$

$$RO_2^{\bullet} + R'H \rightarrow RO_2H + R'^{\bullet} \qquad (150)$$

$$R'^{\bullet} + O_2 \rightarrow R'O_2^{\bullet} \qquad (151)$$

$$R'O_2^{\bullet} + R''H \rightarrow R'O_2H + R''^{\bullet} \text{ etc.,} \qquad (152)$$

RH, R′H, R″H sunt molecule care pierd un hidrogen și devin radicali liberi capabili să interacționeze cu o moleculă de oxigen și să conducă astfel la formarea radicalilor peroxizi $RO_2^{\bullet}$, $RO_2'^{\bullet}$, $RO_2''^{\bullet}$, etc. care sunt extrem de reactivi făcând posibilă declașarea unei serii de până la 70 de reacții de acest fel cu plecare de la un singur radical oxidril;

BUASVM / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

-grupările sulfurice pot fi antrenate în reacții de tipul celor de mai jos:

-constituirea grupărilor disulfurice:

$$2RSH+2HO^{\bullet} \rightarrow RS\text{-}SR+2H_2O \qquad (153)$$

-constituirea de grupări disulfurice în prezența oxigenului:

$$2RSH+2HO_2^{\bullet} \rightarrow RS\text{-}SR+2H_2O_2 \qquad (154)$$

Observație: grupările disulfurice pot fi desfăcute în grupări sulfurice, simple, sub acțiunea *directă* a radiațiilor.

Un tablou mai complet al reacțiilor este redat mai jos.

Notă: grupările sulfurice sunt prezente în diverse structuri moleculare importante cum sunt aminoacizii sulfurați din componența multor tipuri de proteine.

Toate aceste reacții perturbă în mod semnificativ metabolismul celular conducând la alterări ale unor funcții celulare vitale.

Energizările unor molecule şi producerea de radicali liberi

Macromoleculele proteice pot suferi energizări directe:

$$M+h\nu \Rightarrow M^* \qquad (156)$$

sau indirecte:

$$M_1+h\nu \Rightarrow M_1^*, \qquad M_1^*+M_2 \Rightarrow M_1+M_2^* \qquad (157)$$

De asemenea, macromoleculele pot să sufere radioliza, desfăcându-se în radicali liberi macromoleculari:

$$M+h\nu \Rightarrow M_1^{\bullet}+M_2^{\bullet} \qquad (158)$$

BCU MSU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

O parte din energia fotonilor absorbiți de unele molecule se poate transforma în energie internă a sistemului, modificând local temperatura acestuia.

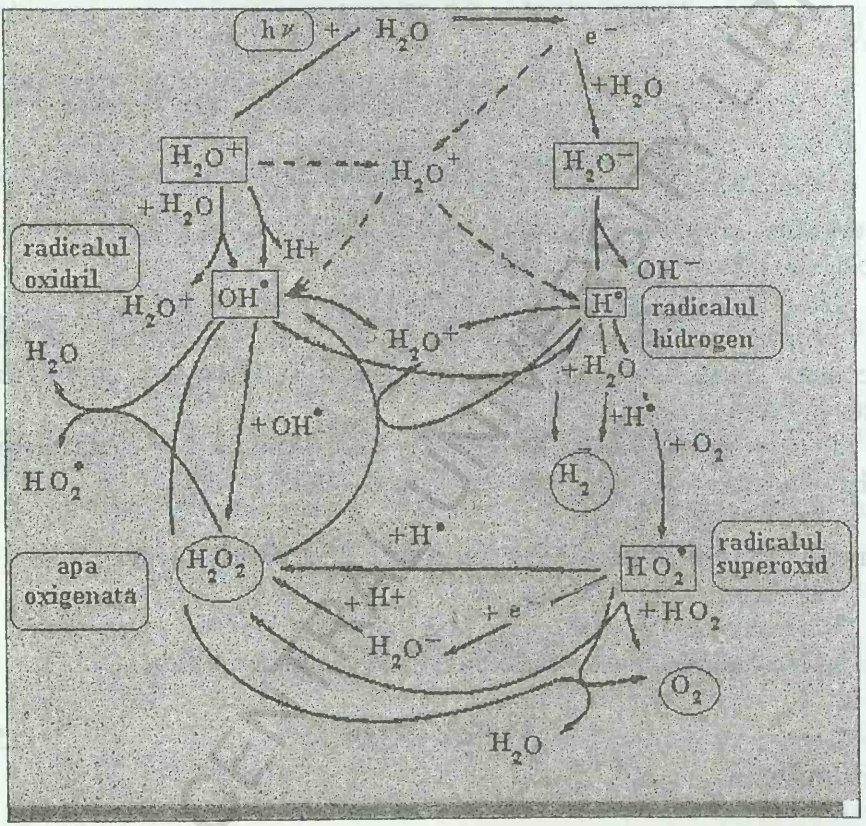


Figura 38. Radioliza apei şi consecinţele sale. Produşii finali sunt radicalul hidrogen, radicalul oxidril, peroxidul de hidrogen (apa oxigenată) şi radicalul superoxid (modificat după Arena, 1971)

Evidenţierea experimentală a *electronului hidratat*

Se mai foloseşte şi denumirea de **electron solvatat** sau **polaron**.

În 1962 Hart şi Boag l-au pus în evidenţă prin metoda radiolizei în pulsuri. Radiaţia folosită de ei a fost un flux de electroni cu durata de 2 microsecunde. Amplitudinea pulsului de radiaţii a fost de 10 KR pentru apa pură dezaerată şi de 4 KR pentru o soluţie apoasă de Na_2CO_3, în concentraţie de 0,5 M. Instalaţia utilizată se baza pe schema de mai jos.

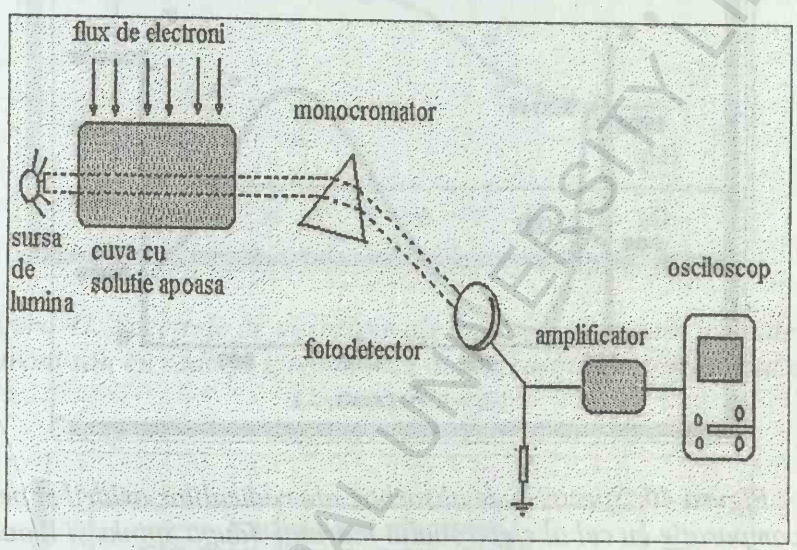


Figura 39. Schema de principiu a instalaţiei folosită iniţial pentru detectarea electronului hidratat (modificat după Hope et al.)

Prin compararea spectrelor de absorbţie a luminii în lipsa şi în prezenţa iradierilor s-a constatat că banda de absorbţie având un maxim la 720 nm, ce apare în plus după iradierea soluţiei apoase modificând spectrul iniţial, aparţine electronilor hidrataţi formaţi ca urmare a acţiunii radiaţiilor ionizante (radiaţii gamma de la Co^{60} sau electroni accelerați). Aceste rezultate experimentale au constituit un important pas înainte în dezvoltarea cercetării radiochimice, punând în evidenţă existenţa uneia dintre cele mai elementare specii chimice: electronul hidratat şi explicând o serie de procese care nu fuseseră elucidate până atunci. Experimentele de radioliză efectuate cu fotoni X şi γ au folosit pulsuri cu amplitudinea de până la 1 R. Apariţia electronilor hidrataţi se remarcă şi în reacţii de

fotoliză, adică la iradieri cu fluxuri de fotoni optici. S-au remarcat şi efectele iradierilor asupra unor soluţii apoase îngheţate, conţinând, de exemplu, o concentraţie mare de hidroxizi alcalini, la temperatura azotului lichid.

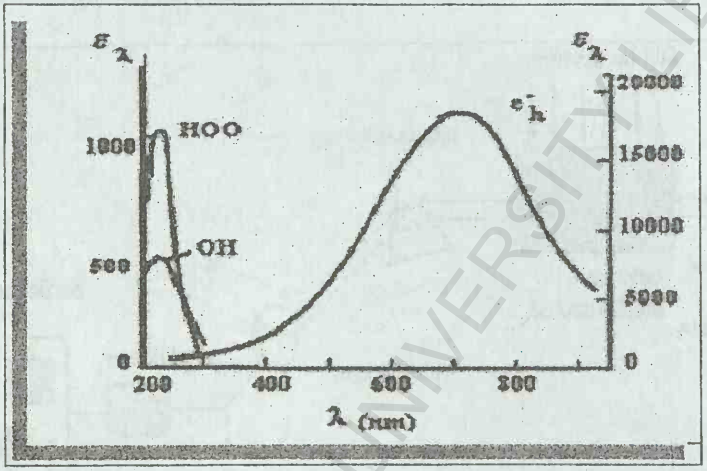


Figura 40. Spectrele de absorbţie ale radicalilor oxidril şi peroxid în comparaţie cu cel al electronului hidratat (după Spinks şi Woods)

Apariţia electronilor hidrataţi s-a pus în legătură cu evidenţierea unei colorații albastre, ceea ce ar însemna că, în aceste condiţii, maximul din banda de absorbţie a electronilor hidrataţi se deplasează spre 575 nm.

Electronul hidratat din soluţii apoase îngheţate reprezintă un electron impar şi poate fi evidenţiat prin măsurători de rezonanţă paramagnetică electronică, în spectrele R.E.S. apărând un singlet relativ îngust, adică o linie spectrală de circa $\Delta H \approx 13$ Gs ca urmare a iradierilor.

De remarcat că şi radicalii atomici provenind din radioliza apei apar în acest tip de spectre de rezonanţă.

Formarea electronului hidratat în medii alcaline apoase (pH=11,5) sub o atmosferă de hidrogen (presiune de 100 atm) prin tehnica flash-radiolizei are constanta de viteză de reacţie de circa 2.10^7/mol.s (Ottolenghi şi Stein, 1963).

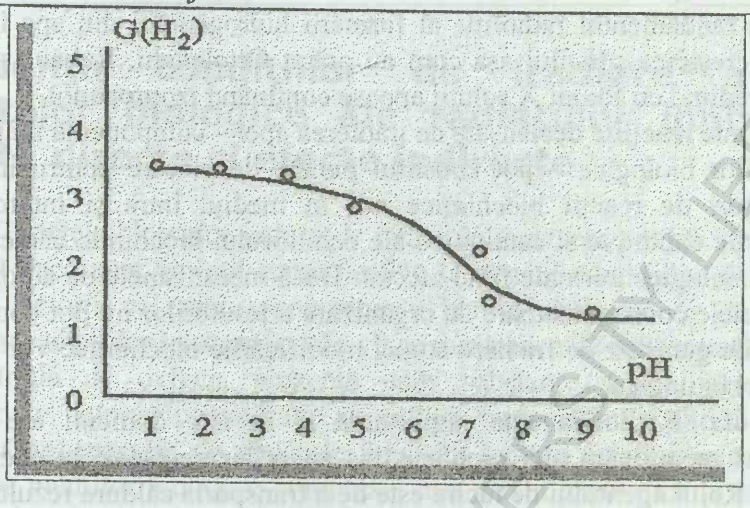


Figura 41. Spectrele de absorbție ale unei soluții apoase iradiate cu electroni sau cu radiații gamma (u.a.-unități arbitrare)(modificat după Gremy și Perrin)

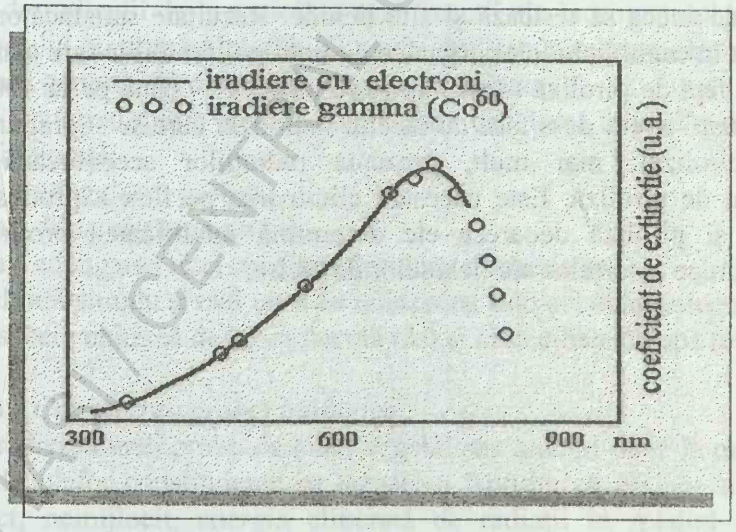


Figura 42. Randamentul radiolitic al formării hidrogenului scade la creşterea acidității mediului de reacție (modificat după Hope et al)

De aceea randamentul radiolitic al formării hidrogenului din apa iradiată scade la creşterea pH-ului aşa cum au arătat Ottolenghi, Rabani şi Stein (1962), iradiind cu fotoni X soluţii apoase conţinând izopropanol.

Toate reacţiile declanşate de iradierea apei – componenta majoritară a ţesuturilor biologice – pot constitui puncte de plecare pentru iniţierea unor lanţuri de reacţii biochimice noi în mediul intra şi intercelular, modificările calitative şi cantitative ale echilibrului biochimic caracteristic stărilor fiziologice normale fiind afectat. Dacă mecanismele de autoreglare de la nivelele corespunzătoare de organizare a ţesuturilor nu pot compensa perturbările generate de iradiere atunci modificările biochimice vor genera modificări biologice.

Nota: Radioliza este importantă şi în alte domenii ale fizicii radiaţiilor; menţionăm aici problematica agenţilor de răcire în energetica nucleară. Rolul agentului de răcire este de a transporta căldura rezultată din reacţiile de fisiune nucleară din reactor către schimbătorii intermediari sau către maşina termică. Răcirea cu apă naturală prezintă, pe lângă avantaje evidente şi unele neajunsuri (temperaturi mici ale vaporilor şi deci randamente termice scăzute) iar utilizarea apei deuterate implică costuri ridicate; de aceea se testează şi alte lichide. Rezultate satisfăcătoare s-au întrevăzut în cazul lichidelor organice de tipul polifenolilor care sunt destul de stabili faţă de piroliză (descompunere termică) – până pe la 400 ^{0}C. In aceste situaţii avem de-a face cu efectul radiolizei care se suprapune peste efectul pirolizei; mai mult, prezenţa radiaţiilor accentuează viteza procesului de piroliză. Este necesară eliminarea pe flux a produselor de radioliză şi piroliză deoarece ele determină modificarea proprietăţilor hidrodinamice şi termice ale lichidelor de răcire.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Influenţa condiţiilor de iradiere asupra efectelor biologice ale radiaţiilor ionizante. Efecte directe şi efecte indirecte

Efectele biologice induse de radiaţiile ionizante pot să difere destul de mult dacă apar variaţii semnificative la nivelul condiţiilor de iradiere. Dintre factorii cei mai reprezentativi pentru definirea şi delimitarea efectelor radiaţiilor în organismele vii se menţionează: concentraţia de apă, concentraţia de oxigen, prezenţa unor substanţe sensibilizatoare sau protectoare, compoziţia mediului de cultură, temperatura şi alţii.

Concentraţia de apă este unul din factorii cei mai importanţi la iradierea mediilor biologice complexe, mai ales a ţesuturilor şi organelor. Efectele iradierii unor aminoacizi, proteine sau acizi nucleici sunt mai ample dacă aceste biomolecule sunt în soluţii apoase, prezenţa apei creând condiţiile ca, pe lângă efectele iradierii directe a biomoleculelor respective (excitări, disocieri în radicali liberi, ionizări), să apară şi efecte indirecte mediate de radicalii de la radioliza apei (reacţii ale hidrogenului atomic şi ale oxidrilului cu grupări laterale de atomi din structura biomoleculelor sau cu radicalii generaţi de disocierea acestor biomolecule).

Există mai multe metode care permit decelarea efectelor directe de efectele indirecte:

- congelarea probei;
- diluarea preparatului;
- adăugarea unei specii moleculare competitive.

Cazul cel mai simplu şi mai uşor de interpretat este cel al amestecului binar dintre o specie chimică de biomoleculă (M) şi moleculele de apă (m).

- *Congelarea probei biologice*

Iradierea unei probe de ţesut vegetal sau animal duce la modificări ale biomoleculelor constituiente ca urmare a faptului că ele pot absorbi în mod direct, nemijlocit, energia eliberată de radiaţii în mediul străbătut precum şi datorită acţiunii radicalilor de la radioliza apei asupra acestor biomolecule. Determinarea, prin metode adecvate, a concentraţiei $[M^*]$, de

molecule afectate în urma iradierii, poate să evidenţieze două situaţii distincte:

- *[M*]* nu se modifică în proba congelată faţă de proba martor;
- *[M*]* se modifică, fiind mai redusă decât în proba martor.

În primul caz scăderea vitezei de difuzie a radicalilor de la radioliza apei nu influenţează apreciabil valoarea lui *[M*]*, căci specia respectivă de biomoleculă este mai radiosensibilă, şi efectul direct predomină în raport cu efectul indirect.

În al doilea caz, efectul direct este mai redus, biomolecula fiind mai puţin radiosensibilă. Efectul indirect, constând în afectarea biomoleculelor *M** de către radicalii de la radioliza apei, este predominant. Prin congelare difuzia radicalilor generaţi la disocierea biomoleculelor *M** şi, mai ales a celor rezultaţi din radioliza moleculelor *m*, de apă, mai mici şi mai mobili, este încetinită. De aceea amploarea efectelor iradierii este diminuată considerabil.

Alte metode de decelare între ponderile celor două tipuri de efecte se bazează pe diluarea preparatului.

Dacă efectul direct al radiaţiilor asupra biomoleculelor *M** este cel predominant atunci concentraţia de biomolecule afectate, *[M*]* creşte mereu la creşterea concentraţiei de biomolecule *[M]*. Se proiectează experimentele astfel ca să se menţină constantă concentraţia moleculelor de apă *[m]*.

Dacă efectul care predomină este cel indirect, atunci *[M*]* va creşte numai până ce toate moleculele *m* vor fi antrenate şi va rămâne la un nivel de saturaţie corespunzător concentraţiei totale *[m]*, oricât ar creşte concentraţia *[M]*.

- *Adăugarea unei specii moleculare competitive*

Adăugarea unei specii moleculare competitive *p*, trebuie astfel aleasă încât aceasta să aibă tendinţa de a reacţiona cu radicalii eliberaţi de radioliza moleculelor din specia *m*, diminuând efectul indirect.

Dacă *[M*]* scade ca urmare a adăugării speciei moleculare *p*, atunci avem dovada predominanţei efectului indirect faţă de cel direct.

Dacă specia moleculară *p* este mai radiosensibilă decât *M* atunci, prin adăugarea ei la momentul potrivit se poate asigura protecția lui *M* contra iradierii.

Concentrația de oxigen

Efectul oxigenului reprezintă un fenomen fundamental în radiobiologie căci prezența oxigenului amplifică efectele iradierii.

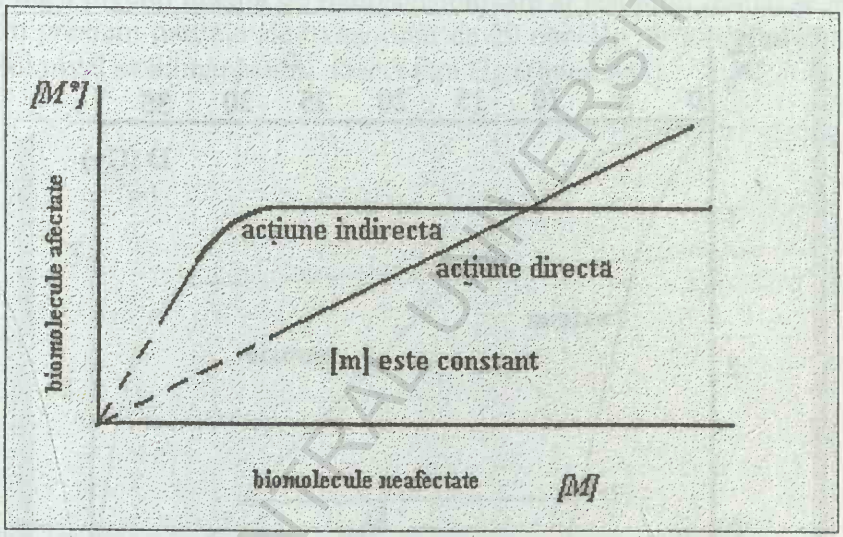


Figura 43. Metoda diluării preparatului (modificat, după Gremy şi Perrin)

Dacă inițial oxigenul lipseşte din atmosfera incintei în care se face iradierea (experiment în condiții de anoxie), atunci efectele iradierii sunt reduse mult dar nu sunt suprimate. Adăugarea ulterioară de oxigen până la concentrația atmosferică normală sporeşte de până la trei ori efectele iradierii.

Trebuie menționat că efectul oxigenului este condiționat de existența lui în momentul declanşării iradierii căci orice întârziere îl poate anula; astfel, la iradierea bacteriilor, s-a constatat că întârzierea cu numai 20 ms a eliberării oxigenului în mediul în care se produce experimentul,

este de natură să lase neschimbat efectul iradierii în condiţii de anoxie (lipsă de oxigen).

În cazul iradierii cu fluxuri de particule (ionizări directe) efectul oxigenului depinde de T.L.E. şi anume, pentru particule cu valori mari ale T.L.E. acest efect este redus în timp ce pentru fluxuri de particule cu T.L.E. mic acest efect devine maxim.

În cazul preparatelor vii, efectul oxigenului depinde de starea fiziologică a celulelor iradiate.

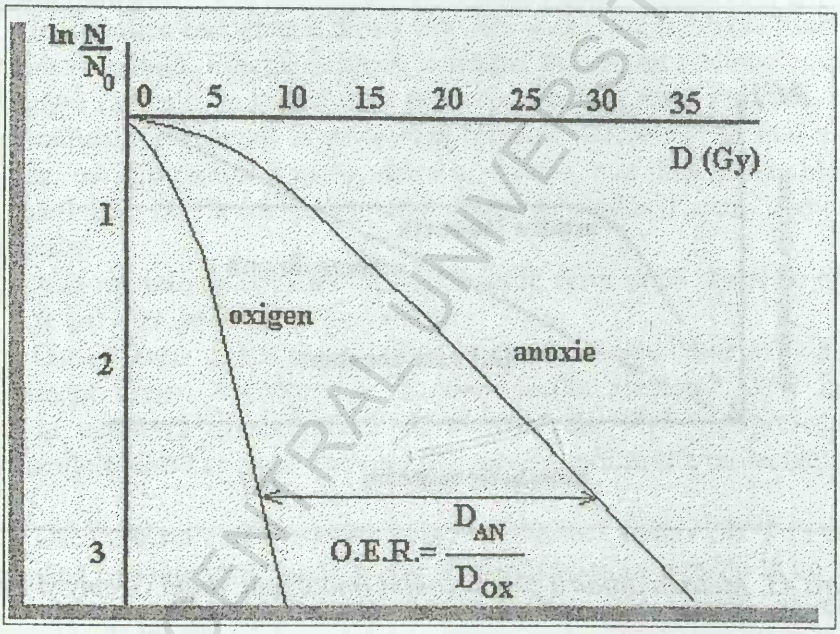


Figura 44. Efectul oxigenului asupra curbei sigmoidale de supravieţuire

Măsurarea efectului oxigenului se poate face prin intermediul raportului O.E.R.(de la „oxygen effect rate" în lb. engleză):

$$O.E.R. = \frac{D_{AN}}{D_{OX}} \qquad (159)$$

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

unde D_{AN} reprezintă doza necesară obținerii unei anumite proporții de supraviețuire în condiții de anoxie (de exemplu în atmosferă de azot) iar D_{OX} reprezintă doza necesară atingerii aceleiași proporții de supraviețuire în prezența oxigenului.

Domeniul tipic de valori ale lui O.E.R. este 2,5-3,0 (figura 44). Curba de variație a radiosensibilității relative cu presiunea parțială a oxigenului prezintă o creștere rapidă urmată de un platou întins de saturație căci, dacă nivelul maxim de radiosensibilizare al țesutului iradiat se atinge pentru presiuni parțiale ale oxigenului de 20 mm Hg, în schimb jumătatea acestui nivel se atinge pentru doar 3 mm Hg (figura.45).

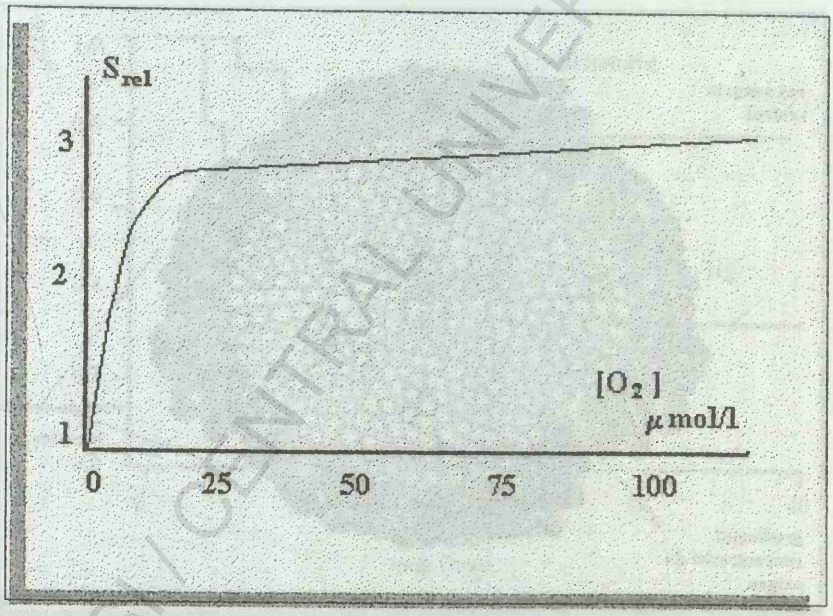


Figura 45. Sensibilitatea relativă ca funcție de concentrația de oxigen

Tumorile hipoxice

Observațiile preclinice conduc la câteva concluzii generale şi anume:

-majoritatea tumorilor animale conţin proporţii semnificative de celule hipoxice;
-aceste celule hipoxice sunt factori determinanţi în răspunsul ţesutului la doze mari de radiaţii administrate într-o singură iradiere.

După studiile lui Graeber şi colab. (1996) hipoxia ţesuturilor poate conduce la celule mutante (linia p53) iar în conformitate cu observaţiile lui Hoeckel şi colab. (1996) asupra carcinoamelor cervicale, pacienţii cu tumori hipoxice supuşi intervenţiilor chirurgicale au prezentat, faţă de bolnavii cu tumori non-hipoxice, o evoluţie a bolii considerabil mai nesatisfăcătoare şi o şansă de supravieţuire mai mică.

Hipoxia influenţează şi capacitatea metastatică a tumorilor.

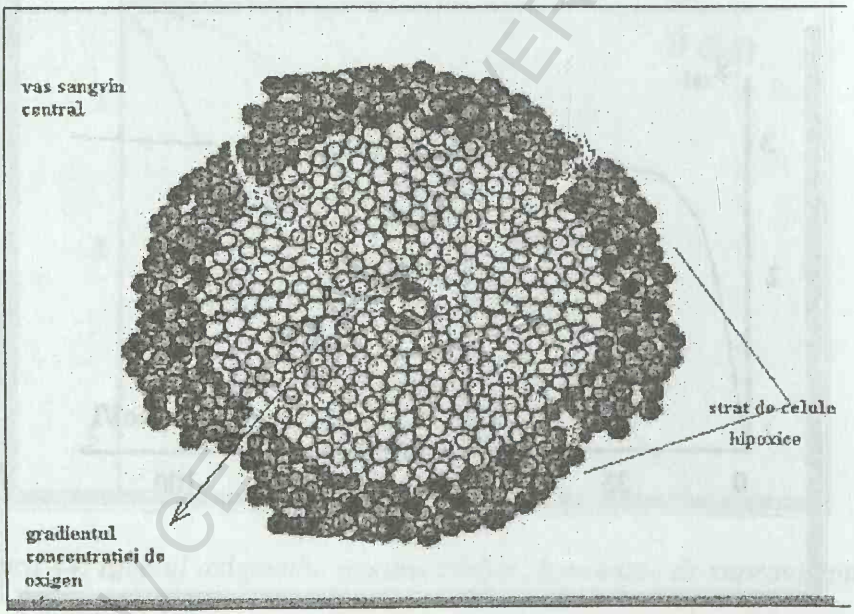


Figura 46. Celulele hipoxice de la periferia tumorii (modificat după Hoeckel şi colab.)

Să menţionăm în acest sens câteva concluzii prilejuite de rezultatele cercetărilor publicate în ultimele două decenii:

- expunerea la radiații în condiții de anoxie a culturilor de celule tumorale (studii *in vitro*) poate spori capacitatea de metastaziere la șoarecii de laborator (Young et al., 1988);
- capacitatea de a induce metastaze poate să crească semnificativ la șoareci care au prezentat inițial tumori hipoxice (De Jaeger et al., 2001);
- probabilitatea de a induce metastaze la distanțe relativ mari de tumora inițială în cazul carcinoamelor de țesut moale s-a dublat în cazul tumorilor cu valori mijlocii ale presiunii parțiale a oxigenului (<10 mm Hg) față de cele cu presiuni parțiale relativ mari (>10 mm Hg) (Brizel et al., 1995).

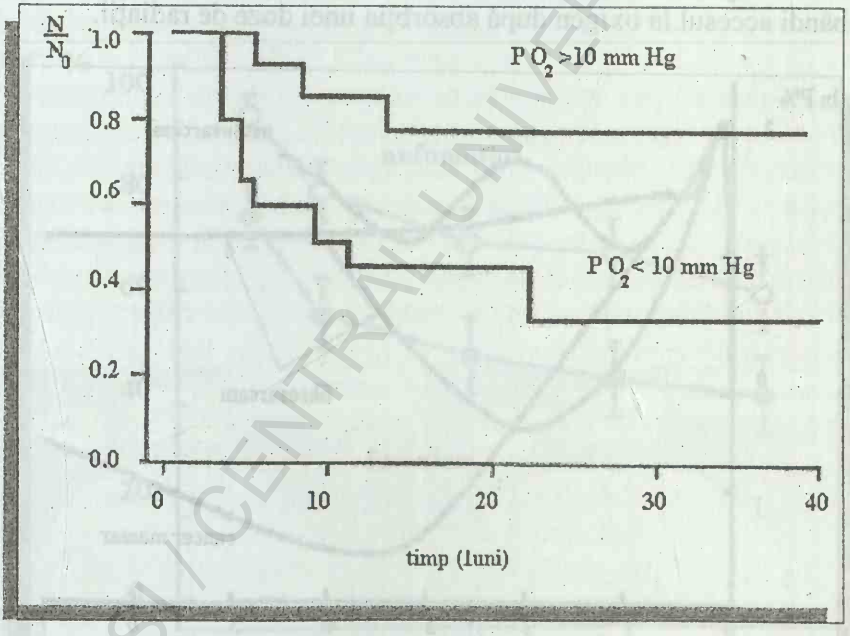


Figura 47. Evoluția proporției de supraviețuire în cazul sarcomului de țesut umed pentru diverse nivele de oxigenare a tumorii (după Brizel, 1998)

BCU "Iași / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Având în vedere impedimentele pe care le prezintă hipoxia celulelor tumorale se încearcă să se definească modalităţi adecvate de corectare a neajunsurilor care decurg de aici. Câteva strategii propuse în acest sens se bazează pe:

-corectarea factorilor despre care se cunoaşte că se asociază cu slaba oxigenare a ţesuturilor;

-creşterea nivelului oxigenării peste normal;

-ţintirea în mod direct (specific) a celulelor hipoxice.

Reoxigenarea ţesuturilor

Este procesul prin care celulele hipoxice supravieţuitoare pot redobândi accesul la oxigen după absorbţia unei doze de radiaţii.

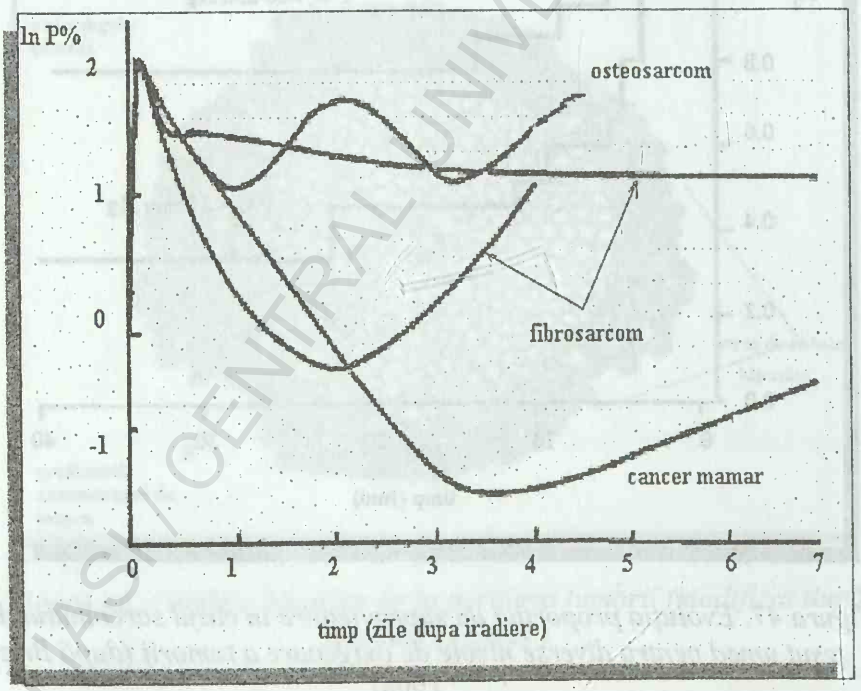


Figura 48. P%- procentajul aparent de celulule hipoxice (modificat după Tannock şi Hill)

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Teoretic se urmăreşte reducerea rolului celulelor hipoxice pentru creşterea sensibilităţii tumorilor în cadrul iradierii fracţionate.

Studii preclinice au dovedit că tumorile diferă mult în ce priveşte evoluţia în timp a procentajului de celule hipoxice în interiorul ţesutului şi că multe dintre tumorile studiate se reoxigenează slab – fracţia hipoxică din populaţia de celule supravieţuitoare fiind adesea mai mare după iradiere. În osteosarcom, fibrosarcom şi cancer mamar această fracţie nu pare să depăşească valorile dinaintea iradierii (figura 48) dar în multe de forme de cancer localizate la gât şi cap (Gabalski et al., 1998, Brizel et al., 1999, Ling et al, 1998) s-a găsit că nivelul de oxigenare poate atât să crească cât şi să scadă (sau să se menţină neschimbat) în timpul tratamentului cu radiaţii.

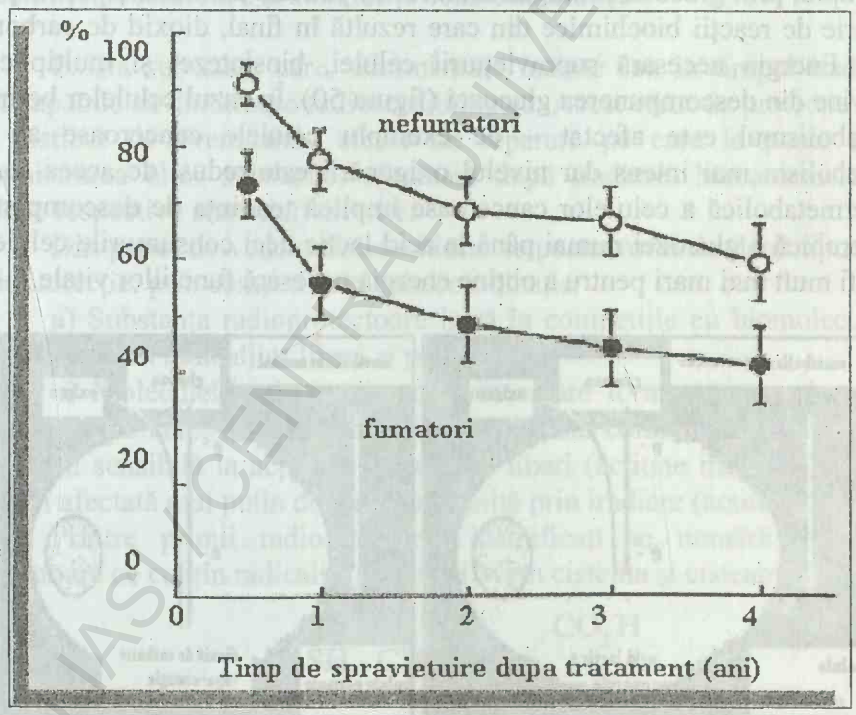


Figura 49. Procentajul de supravieţuitori după radioterapia cancerelor de gât şi cap (observaţii regionale efectuate de Overgaard şi Horsman)

Rezultatele celor mai multe studii dedicate fenomenului de reoxigenare nu susțin ideea că în radioterapia fracționată s-ar realiza îmbunătățirea progresivă a stării de oxigenare a tumorilor.

Între factorii fiziologici care pot influența efectele radioterapiei un loc distinct îl ocupa fumatul – care reduce șansele de supraviețuire cu până la zece procente (figura 49).

Stresul oxidativ în celule

După cum se știe, metabolismul celular și bioenergetica celulei implică o serie de reacții prin care substanțele nutritive (reprezentate, de exemplu, prin glucoză și oxigen molecular) pătrund în celulă și participă la o serie de reacții biochimice din care rezultă în final, dioxid de carbon și apă. Energia necesară supraviețuirii celulei, biosintezei și multiplicării provine din descompunerea glucozei (figura 50). În cazul celulelor bolnave metabolismul este afectat – de exemplu celulele canceroase au un metabolism mai intens dar nivelul oxigenării este redus; de aceea starea hipermetabolică a celulelor canceroase implică tendința de descompunere anaerobică a glucozei numai până la acid lactic deci consumurile celulelor vor fi mult mai mari pentru a obține energia necesară funcțiilor vitale.

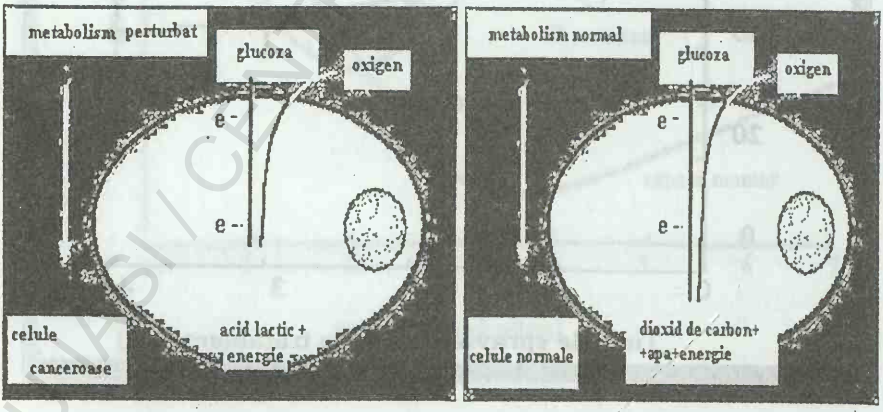


Figura 50. Metabolismul în celule sănătoase și canceroase

Perturbarea echilibrului intracelular între agenții oxidanți și metaboliții reducători (denumiți antioxidanți) este ceea ce numim stresul oxidativ. Acesta modulează o diversitate de funcții celulare inclusiv expresarea genetică, structura și funcțiile proteinelor, distrugerea dar și repararea ADN-ului precum și inducerea morții celulare programate (sau apoptoza). Ultimele două situații implică ca mediatori molecule reactive față de oxigen inclusiv superoxid, peroxid de hidrogen (apa oxigenată) și radicalul hidroxil. Terafirinele reprezintă o nouă categorie de compuși sintetizați în scopul blocării metabolismului celulelor bolnave, ceea ce ar conduce la formarea de specii reactive la oxigen, producție scăzută de energie, stres oxidativ amplificat și inducerea apoptozei.

Substanțe protectoare și substanțe sensibilizatoare

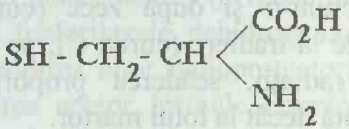
Există substanțe care, administrate înainte sau în timpul iradierii sunt capabile să diminueze radiosensibilitatea. Acest efect de protecție este net distinct de eventualele efecte de reparare pe care le poate avea administrarea altor substanțe, efectuată după iradiere. Mecanismele de acțiune respective sunt mult diferite.

Din punct de vedere fizico-chimic se poate vorbi de două tipuri de radioprotecție: prin competiție și prin combinație.

a) Substanța radioprotectoare intră în competiție cu biomoleculele față de acțiunea radicalilor liberi ai peroxizilor.

b) Moleculele substanței radioprotectoare formează complecși cu moleculele pe care, astfel, le protejează. Această combinație poate să fie mai puțin sensibilă la acțiunea radicalilor liberi (acțiune indirectă) sau ar putea fi afectată mai puțin de energia primită prin iradiere (acțiune directă).

Printre primii radioprotectori identificați se numără molecule reducătoare ce conțin radicali SH. Astfel avem cisteina și cisteamina.



$$HS - CH_2 - CH_2 - NH_2$$

Cisteamina este de până la cinci ori mai eficientă, după cum rezultă şi din figura anexată, mai ales dacă nu este administrată prea devreme în raport cu momentul începerii iradierii.

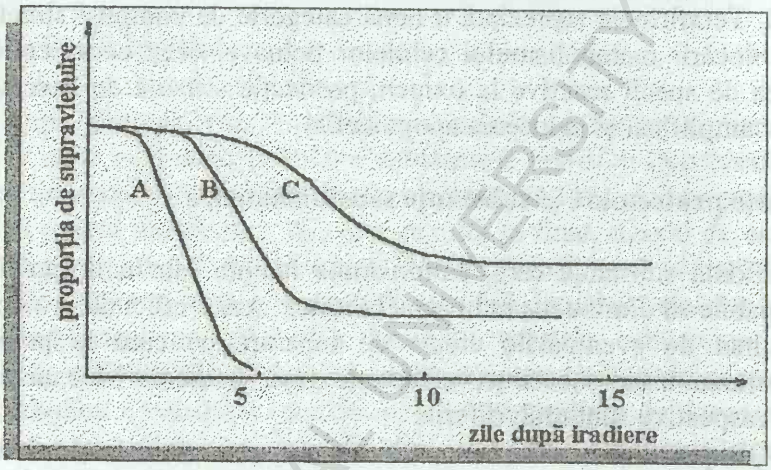


Figura 51. A-lot de şoareci iradiat fără protector; B-ingestie de cisteamină cu 1 oră înaintea iradierii; C-ingestie de cisteamină cu 0,5 ore înaintea iradierii (după Gremy şi Perrin)

Exprimente efectuate pe şoareci au demonstrat schimbarea proporţiei de supravieţuire în lotul iradiat cu aceeaşi doză, prin administrarea de cisteamină. Spre deosebire de lotul martor (curba A) la care proporţia de supravieţuire se reduce la zero după circa cinci zile de la iradiere, la şoarecii cărora li s-a administrat cisteamina va exista un anumit număr de supravieţiutori şi după zece (curba B) şi, respectiv, după cincisprezece zile de la iradiere (curba C); pe de altă parte pentru ambele loturi expuse la radiaţii, scăderea proporţiei de supravieţuire este considerabil mai lentă decât la lotul martor.

Cianura de sodiu, injectată şoarecilor de laborator în doze neletale este capabilă să asigure, deasemenea, protecţie contra efectelor iradierilor.

BCU "CAROL I" UNIVERSITY LIBRARY

Alte substanţe cu efect radioprotector sunt glucoza, oxidul de carbon, leucoderivatul albastrului de metilen şi diverse alte substanţe. În majoritatea situaţiilor explicaţia biochimică pentru efectul radioprotector este legată de efectele indirecte ale iradierilor dar există şi cazuri în care nu se poate face nici o asociere cu astfel de efecte. Mecanismul radioprotecţiei pentru multe substanţe considerate radioprotectoare se explică prin reducerea presiunii parţiale a oxigenului, mai ales dacă substanţele respective sunt reducătoare sau inhibitoare ale metabolismului celular - deşi nu orice substanţă reducătoare este şi radioprotectoare.

Deoarece anoxia diminuează efectele iradierilor se poate considera că şi lipsa oxigenului acţionează ca un factor protector.

Capacitatea vitaminei C de a diminua efectele radiaţiilor a fost dovedită de Narra şi colab. (1993) care au studiat efectele iradierii interne cu radioizotopul I^{131} asupra fertilităţii la şoareci de laborator. Administrarea unei doze adecvate de vitamina C înainte de injectarea radioizotopului I^{131} a condus la creşterea de 2,2 ori a dozei de supravieţuire $D_{37\%}$ (doza care reduce de *e* ori proporţia de supravieţuire) a spermatozoizilor animalelor testate ceea ce a fost un argument important în formularea concluziei că vitamina C poate fi un radioprotector eficace contra iradierilor accidentale dar sistematice cu materiale radioactive.

În mod similar Malhotra şi colab. (1993) au arătat că vitamina E poate asigura protecţia contra iradierilor externe la nivelul întregului organism. Testele s-au efectuat pe pui de pasăre de 1-7 zile la care s-a estimatat că populaţia de limfocite este mai rezistentă în cazul administrării unei doze de radiaţii gamma de 2,25 Gy după aplicarea tratamentului cu vitamina E.

Gupta (1987) a arătat că dopamina este capabilă să protejeze actvitatea enzimatică la nivelul diferitelor organe şi ţesuturi la şobolani.

Adminstrarea acestui neurotransmiţător cu 15-20 minute înainte de expunerea la radiaţii gamma poate menţine nivelele normale ale activităţii unor enzime ca: fosfatazele, fosforilazele, dehidrogenazele.

Identificarea şi elaborarea unor radioprotectori eficienţi în terapia cu radiaţii presupune găsirea acelor formule chimice care să protejeze ţesuturile sănătoase în mod selectiv (nu şi tumora iradiată), domeniu în care putem menţiona studiile lui Dittman şi colab. (2003) care au arătat că o

B.C.U. „N. EMINESCU" IAŞI
FIZICĂ

astfel de protecţie poate fi realizată, de exemplu, prin stimularea mecanismelor de reparare a distrugerilor provocate de radiaţii la nivelul moleculelor de acizi nucleici.

Efectele diferite ale unui radioprotector cunoscut (amifostin) asupra culturilor de celule aparţinând la diferite linii de celule canceroase au fost evidenţiate de Brenner şi colab (2003).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Legea Bergoniér Tribondeau

Ca rezultat a primelor serii de observaţii sistematice efectuate asupra efectelor biologice ale radiaţiilor ionizante, s-au formulat unele concluzii confirmate de toate studiile ulterioare şi reprezentând şi actualmente principalele coordonate de scalare a radiosensibilităţii.

În primul rând este vorba de ordonarea organelor şi ţesuturilor din organismul uman după radiosensibilitatea lor ca funcţie de conţinutul de apă şi de consumul de oxigen; astfel, ţesuturile umede sunt mai sensibile la acţiunea radiaţiilor decât ţesutul adipos şi cel osos, apoi ţesuturile şi organele copilului şi tânărului sunt mai sensibile decât cele ale adultului şi omului în vârstă. Acest din urmă aspect este explicat atât prin variaţia conţinutului de apă şi a consumului de oxigen (care scade cu înaintarea în vârstă) cât şi, mai ales, prin scăderea ritmului de diviziune celulară. Astfel, conţinutul de apă reprezintă un prim parametru de scalare a radiosensibilităţii - fapt explicabil pe baza efectului indirect al radiaţiilor (prin intermediul radicalilor de la radioliza apei).

Gradul de divizibilitate al celulelor reprezintă un a doilea parametru biologic care determină sensibilitatea faţă de acţiunea radiaţiilor ionizante. Ţesuturile cu divizibilitate mare sunt mai expuse la acţiunea radiaţiilor; ca urmare, ţesutul nervos al adultului, cu cea mai mică divizibilitate (ignorată complet până nu demult) este cel mai radiorezistent. Apoi celulele musculare, cu activitate mitotică redusă în organismul adult, sunt, de asemenea, mai radiorezistente. Totuşi, acţiunea radiaţiilor este resimţită la nivelul ţesutului muscular ca şi al celui nervos ca urmare a distrugerii capilarelor aferente după expunerea la doze de radiaţii considerabile. În scara de radiosensibilitate determinată de intensitatea activităţii mitotice, embrionul şi nou născutul sunt cu mult în faţa tânărului şi adultului, la care creşterea masei corporale se reduce foarte mult.

Gradul de diferenţiabilitate al celulelor reprezintă un al treilea parametru de determinare a scării de radiosensibilitate în cadrul unui organism de o vârstă dată. Organele de reproducere ca şi ţesuturile hematopoetice ocupă primele locuri în scara radiosensibilităţii căci celulele care le alcătuiesc dau naştere la celule de altă natură (celulele sexuale şi

respectiv celulele lichidului circulant) - diferenţiabilitatea lor ridicată fiind şi factorul principal de generare a radiosensibilităţii ridicate. Este ştiut, de exemplu, că sterilitatea indusă de radiaţii este unul dintre primele efecte care se remarcă după expunerile accidentale sau sistematice (profesionale), la fel ca şi leucemiile.

Legea Bergoniér Tribondeau afirmă, în concluzie la cele menţionate mai sus, că radiosensibilitatea este cu atât mai mare cu cât activitatea mitotică şi gradul de diferenţiabilitate sunt mai mari.

Enunţul iniţial, formulat la începutul secolului XX (anul 1906) afirmă că "...razele X acţionează cu atât mai mult asupra celulelor cu cât acestea au o mai mare activitate reproductivă, cu cât morfologia şi funcţiile lor sunt mai puţin definitiv fixate." O scară a radiosensibilităţii organelor şi ţesuturilor din organismul uman, cuprinde, în ordine crescătoare:

-ţesuturile embrionare;

-organele hematopoetice, în special măduva osoasă dar şi ganglionii limfatici;

-gonadele (ovarul şi testiculul);

-epiderma şi cristalinul;

-mucoasa intestinală;

-plămânii;

-rinichii;

-glandele suprarenale;

-glanda tiroidă;

-muşchii;

-cartilajele;

-oasele;

-ţesutul muscular;

-ţesutul nervos la adult (la embrion, fiind încă în fază de creştere, creierul este radiosensibil).

Ca o excepţie, faţă de cristalin, care se află la începutul listei, retina, fiind de natură nervoasă, este la sfârşitul listei radiosensibilităţii în organismul uman.

Standardele internaţionale propuneau doza maximă admisă (la iradierea întregului organism) de:

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

50 mSv/an	Gonade, organe hematopoetice, cristalin
150 mSv/an	Alte organe interne
300 mSv/an	Pielea şi glanda tiroidă

Un rezultat fundamental al observaţiilor şi studiilor sistematice întreprinse la multe alte specii de vieţuitoare afirmă că proprietăţile mutagene ale radiaţiilor sunt similare în întregul regn animal.

Pentru a compara sensibilitatea faţă de radiaţii a diferitelor tipuri de organisme se foloseşte doza letală sau doza letală 50%. La speciile animale avem câteva exemple edificatoare (în Gy):

Specia	Câine	Om	Şoarece	Broască
Doza (Gy)	3,5	4,5	5,3	7,0
Şobolan	Broască ţestoasă	Salamandră	Musculiţa de oţet	Paramecii
8,50	10	30	460	3500

La speciile vegetale (dozele în Gy):

Specia	Conifere	Cânepă	Fasole
Doza (Gy)	6-9	70	80
Secară	Napi	Tomate	In
100-150	250-300	300-400	400-500

În cazul iradierii provocată de contactul nemijlocit cu diferite radioelemente afectarea predilectă a unora dintre organele interne este explicată prin acumularea preferenţială a radioelementelor în anumite organe şi ţesuturi. După toxicitatea lor pe unitatea de activitate, elementele radioactive se clasifică astfel:

-toxicitate foarte mare: Sr^{90}, Ra^{226}, Po^{210}, Pu^{239};

-toxicitate mare: Ca^{45}, Fe^{59}, I^{138}, U^{239};

-toxicitate medie: Na^{24}, P^{32}, S^{35}, K^{42}, Co^{60}, Cu^{64}, Ga^{72}, As^{74} şi As^{76}, I^{132}, Cs^{137};

-toxicitate redusă: H^3, C^{14}, Cr^{51}.

BCU "I. CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Organele critice pentru diferite elemente chimice radioactive sunt prezentate mai jos.

Radioelementul	Perioada fizică de înjumătățire (zile)	Perioada efectivă (zile)	Organul critic
H^3	$4,6 .10^3$	19	Întregul organism !
C^{14}	$2,09.10^6$	35	Țesutul adipos
Na^{24}	0,62	0,6	Întregul organism
P^{32}	14,3	14	Țesutul osos
S^{35}	77,1	18	Pielea
Ca^{45}	152	151	Țesutul osos
Co^{60}	$1,9.10^3$	8,4	Ficatul
Sr^{89}	53	52	Țesutul osos
I^{131}	8	7,5	Tiroida
Po^{210} solubil	138,3	40	Splina
PO^{210} isolubil	138,3	31	Plămânul
Ra^{225}	$5,9.10^5$	$1,6.10^4$	Țesutul osos
Ac^{227}	8.10^3	10^3	Țesutul osos
Pu^{239} solubil	$8,8.10^6$	4,3.10	Țesutul osos
Pu^{239} isolubil	$8,8. 10^6$	360	Plămânul

Perioada efectivă este rezultanta dintre perioada fizică şi perioada biologică (legată de timpul cât rămâne în organism):

$$\frac{1}{T_{efect}} = \frac{1}{T_{fiz}} + \frac{1}{T_{biol}} \qquad (160).$$

Legat de caracteristicile din acest tabel se formulează şi condiţiile pe care trebuie să le îndeplinească izotopii radioactivi pentru a fi utilizaţi în medicina nucleară.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Radioliza aminoacizilor şi radicalii liberi din proteine. Cancerizarea

Una din cele mai recente ipoteze asupra efectelor cancerigene ale radiaţiilor este cea legată de dezordinele provocate în celula vie de generarea radicalilor liberi. Despre nocivitatea radicalilor liberi de la radioliza apei am vorbit într-un capitol anterior. În cele ce urmează este vorba de cinetica radicalilor proveniţi din radioliza aminoacizilor.

1. Acţiunea radiaţiilor asupra componenţilor fundamentali ai proteinelor - aminoacizii - a fost studiată mult prin intermediul analizei de rezonanţă paramagnetică electronică, deoarece absorbţia energiei de la radiaţiile ionizante produce apariţia de radicali liberi, paramagnetici. Aceştia au fost evidenţiaţi în cazul glicinei, alaninei, valinei, histidinei şi aminocizilor sulfuraţi (cistina şi cisteina), şi a altor aminoacizi. Pentru a descrie dependenţa de timpul *t*, de iradiere (implicit de doza de radiaţii absorbită, *D*) a numărului *N*, de radicali eliberaţi prin iradierea cisteinei, a fost propusă o relaţie de forma:

$$N = a \ln t + bt \tag{161}$$

unde *a* şi *b* sunt constante specifice substanţei considerate (Nicolau şi Simon, 1968).

Curbele efect-doză au o alură exponenţială dar cu tendinţă de saturaţie pentru majoritatea aminoacizilor studiaţi, ca urmare a concurenţei a două fenomene: formarea de radicali liberi (cu rata de *n* radicali pe unitatea de doză absorbită) şi recombinarea acestora (cu constanta de viteză α). Astfel, ecuaţia diferenţială a procesului este de forma:

$$\frac{dN}{dD} = n - \alpha N \tag{162}$$

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

iar soluția obținută prin integrare este:

$$N = \frac{n}{\alpha}\left(1 - e^{-\alpha D}\right) \tag{163}$$

unde se evidențiază limita de saturare pentru doze mari:

$$N_{max} = \frac{n}{\alpha} \tag{164}$$

Într-adevăr ecuația diferențială de ordinul I, neomogenă, se poate rezolva după cum urmează.

Se integrează ecuația omogenă ținând cont de faptul că termenul liber este în realitate nu o constantă ci un parametru:
Ecuația omogenă este:

$$\frac{dN(D)}{dD} = -\alpha N(D) \tag{165}$$

Prin separarea variabilelor obținem:

$$\frac{dN(D)}{N(D)} = -\alpha . dD \tag{166}$$

Prin integrare rezultă:

$$\int \frac{dN(D)}{N(D)} = -\alpha \int dD \tag{167}$$

$$\ln N(D) = -\alpha D + \ln C(D) \tag{168}$$

Termenul liber fiind un parametru iar nu o constantă în loc de constantă de integrare se ia o funcție de $C(D)$.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$ln\frac{N(D)}{C(D)} = -\alpha D \tag{169}$$

Trecând de la logaritmi la exponențială avem:

$$\frac{N(D)}{C(D)} = exp(-\alpha D) \tag{170}$$

$$N(D) = C(D) + exp(-\alpha D) \tag{171}$$

Pentru aflarea acestei funcții se pune condiția ca soluția ecuației omogene să verifice ecuația inițială, neomogenă:

$$\frac{dC(D)}{dD} exp(-\alpha D) - \alpha C(D) exp(-\alpha D) = -\alpha C(D) exp(-\alpha D) + n \tag{172}$$

$$\frac{dC(D)}{dD} exp(-\alpha D) = n \tag{173}$$

Separând variabilele:

$$dC(D) = n\, exp(\alpha D) dD \tag{174}$$

și integrând această relație:

$$\int dC = \int n\, exp(\alpha D) dD \tag{175}$$

obținem:

$$C = \frac{n}{\alpha} exp(\alpha D) + const. \tag{176}$$

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Această constantă de integrare se află din condițiile inițiale, impuse lui N pentru $D=0$.

Expresia lui N este acum:

$$N(D)=\left(\frac{n}{\alpha}exp(\alpha D)+const.\right)exp(-\alpha D) \qquad (177)$$

sau:

$$N(D)=\frac{n}{\alpha}+const.exp(-\alpha D) \qquad (178)$$

La momentul inițial, când doza este zero, şi numărul de radicali liberi este nul:

$$D=0 \Rightarrow N(0)=0 \qquad (179)$$

Deci:

$$0=\frac{n}{\alpha}+const. \Leftrightarrow const.=-\frac{n}{\alpha} \qquad (180)$$

$$N(D)=\frac{n}{\alpha}-\frac{n}{\alpha}exp(-\alpha D)=\frac{n}{\alpha}\left(1-exp(-\alpha D)\right) \qquad (181)$$

Dacă luăm în considerare expresia lui N_{max}, corespunzător unei doze suficient de mari se poate scrie:

$$N(D)=N_{max}(1-exp(-\alpha D)) \qquad (182)$$

Interpretarea unei astfel de relații relevă faptul că din cele două fenomene concurente (formarea de radicali liberi şi recombinarea acestora) domină cel care are sensul pozitiv în raport cu creşterea mărimii fizice aflată sub diferențială. Deci, la doze suficient de mari procesele de recombinare sunt net depăşite de procesele de radioliză - de formare a radicalilor liberi.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

2. Radiațiile și cancerul

o Celulele tumorale maligne

O tumoră malignă este alcătuită dintr-un grup de celule care se divid producând o nouă masă celulară relativ puțin organizată, cu trei atribute majore:

- abilitatea (capacitatea) proliferativă sporită;
- capacitatea metastatică (de inducere de tumori secundare);
- relativa autonomie față de mecanismele homeostatice normale din organism.

În general celulele tumorale nu prezintă funcții fiziologice sau tisulare specifice deși în unele cazuri aceste celule produc substanțe fiziologic active ca, de exemplu, hormoni.

Abilitatea proliferativă sporită se relevă, în cazul experimentelor in vitro prin *lipsa așa numitei inhibiții de contact*. Astfel, dacă într-o cutie Petri cu mediu de cultură adecvat, o masă de celule dintr-un țesut sănătos se divide numai până când stratul monocelular acoperă suprafața mediului și ajunge la contactul cu pereții, în schimb o masă inițială echivalentă de celule canceroase continuă să se dividă obținându-se mai multe straturi de celule suprapuse.

Capacitatea metastatică este pusă în legătură cu adezivitatea mai redusă a suprafețelor celulare, deci cu *desprinderea și apoi, migrarea celulelor unui țesut în alte locuri* din organism; deasemenea, cu *lipsa recunoașterii celulare* de către țesutul în care se implantează.

Mecanismele de reglare din organism au o *influență mai mică asupra celulelor tumorale* decât asupra celor normale. Din punct de vedere energetic celulele maligne se prezintă ca *celule facultativ anaerobe,* spre deosebire de marea majoritate a celulelor normale din organism. Deci, chiar în condițiile unei bune oxigenări, *randamentul energetic celular este redus* deoarece transformarea glucozei se derulează numai până la faza de acid lactic sau alți produși ce ar mai putea fi valorificați în continuare din punct de vedere energetic de către celulele sănătoase în cadrul fosforilării oxidative dar sunt eliminați ca deșeuri de către celulele tumorale.

Deoarece fosforilarea oxidativă este localizată în membrana internă a mitocondriei se poate face ipoteza că radiațiile au indus *modificări în*

echipamentul enzimatic din aceste membrane interne. Există însă şi ipoteza *transformărilor suferite de aparatul Golgi* sub acţiunea radiaţiilor căci se constată că apar modificări ale glicoproteinelor din celulele tumorale (partea glucidică a acestor glicoproteine este sintetizată în aparatul Golgi).

Se constată şi *modificări ale glicolipidelor din membrana celulară* în sensul scurtării lanţurilor oligozaharidice, ceea ce înseamnă modificarea speciei chimice, deci schimbarea compoziţiei membranare.

De altfel, membrana celulară suferă multe alte transformări la nivelul componentelor sale, ceea ce s-ar putea corela şi cu *adezivitatea modificată dar şi cu aglutinarea accentuată* manifestată de multe celule tumorale.

Un punct principal de interes privind modificările membranare în celulele canceroase îl constituie *receptorii membranari.*

Tipurile de receptori membranari implicaţi cel mai mult în carcinogeneză sunt:

-receptorii pentru factorii de creştere;
- receptorii pentru hormonii steroizi;
- receptorii pentru retinoizi (vezi precursorii vitaminei A);
- receptorii pentru hidrocarburi aromatice policiclice.

La nivelul citoscheletului se observă în multe cazuri o scădere a filamentelor de actină. La nivelul membranelor bazale ale ţesuturilor tumorale apar o serie de discontinuităţi, de rupturi. În compoziţia lipidică a membranelor celulare apar modificări ale raportului lipide-colesterol, ducând adesea la rigidizarea membranei.

Unul dintre fenomenele extrem de importante constă în apariţia, la nivelul membranei a unor antigeni de suprafaţă asociaţi cu tumorile. Specificitatea acestor antigeni este discutabilă deoarece o serie dintre ei sunt sinetizaţi de gene normale. Antigenii asociaţi celulelor tumorale diferă calitativ sau cantitativ de cei de pe suprafaţa celulelor normale. O parte dintre aceştia pot fi utilizaţi ca markeri pentru identificarea procesului de carcinogeneză prin metode imunologice, în faze mai precoce. De exemplu, prin mamografii, tumorile din cancerul de sân se depistează când diametrul tumorii este de minimum 1 mm, ceea ce înseamnă deja 10^6 celule.

S-au mai constatat modificări ale enzimelor membranare, scăderea nivelului cAMP-ului, perturbarea transportului ionic (afectarea conținutului de ioni de calciu din citoplasmă) și al moleculelor mici (hexoze etc.).

- **Inducerea cancerului de către radiații**

Spre deosebire de expunerile întregului organism la doze mari de radiații dar de durată scurtă, când efectele se văd după câteva zile sau săptămâni (sindromul gastro-intestinal, afectarea măduvei osoase, afectarea sistemului nervos central), cancerele pot să apară și după intervale de timp mult mai mari (chiar mai mult de 10 ani) de la efectuarea unor iradieri repetate cu doze mici de radiații.

Primele observații s-au legat de cancerele de piele generate pe mâinile lucrătorilor cu radiații X.

Spre deosebire de agenții chimici care pot induce cancerul numai în anumite țesuturi, în mod selectiv, radiațiile ionizante pot induce cancerul în aproape toate țesuturile care prezintă activitate proliferativă. Dozele mai mari dau efecte mai mari și în cazul fotonilor X și γ și în cazul radiațiilor beta etc.

Efectul cancerigen al radiațiilor poate fi direct sau indirect. Cancerul se poate dezvolta în organul direct iradiat sau, de exmplu, după cum s-a constatat din experimente pe animale de laborator, într-o glandă extirpată în timpul iradierii dar reintrodusă ulterior în organism.

Curbele efect doză la inducerea cancerului

Din punct de vedere teoretic curbele efect doză ar putea fi de patru tipuri principale: liniare, pătratice, liniar-pătratice, curbilinii cu prag. Fiecare dintre aceste modele au fost propuse în urma unor studii medicale statistice pe eșantioane largi de populație și au avut în vedere posibilitatea unei interpretări cât mai simplificate din punct de vedere matematic a dependențelor dintre frecvența cancerelor de un tip sau altul și dozele la care fuseseră expuși pacienții studiați precum și posibilitatea generalizării și predicției situațiilor viitoare.

a. **Curbele efect-doză liniare** sunt cele propuse pentru modelarea cantitativă a carcinogenezei datorate radiațiilor de peste un sfert de secol fiind și cea mai simplă ipoteză de lucru pentru scopuri de protecție contra radiațiilor:

$$I=c+aD \tag{183}$$

unde I este incidența (frecvența) cancerelor, D este doza, c este incidența cancerelor la populațiile neiradiate iar a are semnificatia vitezei de creștere a lui I la creșterea dozei, D.

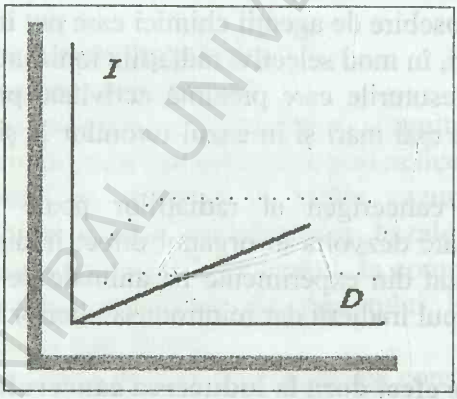


Figura 45. Relație liniară între frecvența (incidența) cancerelor și doza de radiații

b. **Ipoteza curbelor efect-doză pătratice** presupune că există două evenimente independente în generarea cancerului iar incidența variază cu pătratul dozei de radiații. Astfel avem o relație de forma:

$$I=c+bD^2 \tag{184}$$

unde c și d sunt parametrii parabolei $I(D)$.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

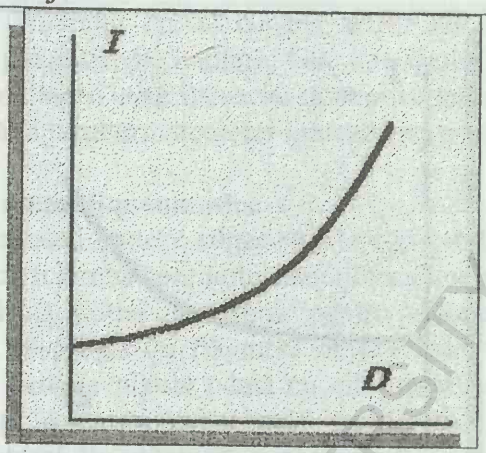


Figura 46. Relație pătratică între frecvența (incidența) cancerelor și doza de radiații

c. **Curba liniar pătatică**. Multe date provenite din microdozimetrie se potrivesc cu o curbă având o porțiune cvasi liniară inițial (fără prag) dar la doze mari panta crește mult mai repede (pătratic).

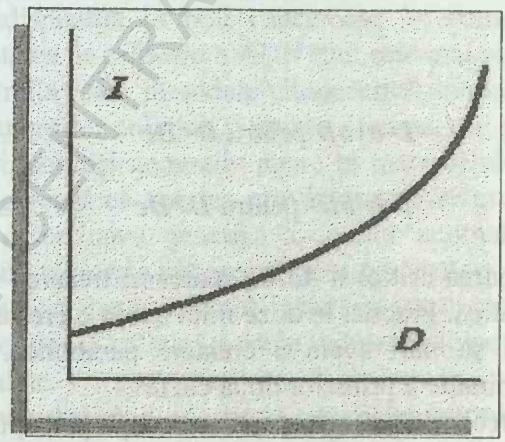


Figura 47. Relație liniar-pătratică între frecvența (incidența) cancerelor și doza de radiații

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

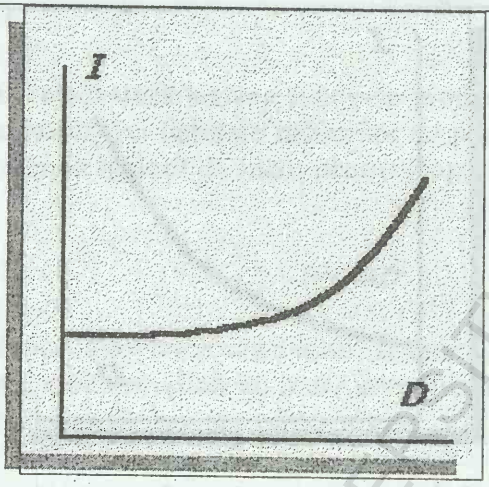


Figura 48. Curba teroretică cu prag între frecvența (incidența) cancerelor și doza de radiații

Se poate scrie:

$$I=c+aD+bD^2 \quad (185)$$

dar, de fapt avem:

$$I=c+aD \text{ pentru } D<Dc \quad (186)$$

$$\text{și } I=bD^2 \text{ pentru } D>Dc \quad (187)$$

unde ***Dc*** este valoarea critică a dozei, marcând trecerea de la dependența liniară la cea pătratică. Practic, la doze mici avem o creștere liniară în timp ce la doze medii și mari avem o creștere parabolică. Interpretarea se bazează pe o combinație a primelor două cazuri.

d. **Curba teoretică cu prag** se bazează pe presupunerea că există o doză maximă la care riscul malignizării este nul. Tăietura la ordonată din graficul corespunzător reprezintă incidența cancerelor în populația martor (în lipsa iradierilor). Cu toate acestea, experimentele pe culturi de celule

BCU "I. C. CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

sau pe animale de laborator nu au condus la rezulate care să probeze această ipoteză a pragului de iradiere față de efectul de cancerizare. Principalele grupe de teorii care încearcă să explice generarea țesuturilor maligne se grupează în jurul următoarelor ipoteze majore.

1. Ipoteza mutațiilor somatice

Susținătorii acestei ipoteze admit că ADN-ul celular este deteriorat sau modificat ceea ce schimbă conținutul sau informațional. Astfel poate să apară o genă modificată, inițial „invizibilă" pentru metodele experimentale sau se poate să se desprindă un fragment de cromosom purtător a unei informații genetice care se pierde odată cu eliminarea lui din celulă. În urma acestei mutații somatice capacitatea proliferativă a celulei scapă mecanismelor de control din organism și poate deveni o celulă canceroasă.

(i)Dintre dovezile experimentale obținute „in vitro" pe culturi de celule bacteriene dar și de celule mamifere se poate menționa capacitatea de inducere a mutațiilor somatice de către numeroase tipuri de specii chimice moleculare ca și de către radiațiile ionizante.

(ii) În concordanță cu această ipoteză vin și constatările legate de unele maladii genetice. La pacienții cu astfel de maladii (*Ataxia telangiectaxia, Xeroderma pigmentosum*, sindromul Bloom etc.) - care constau și în predispoziția la boli canceroase – cromosomii sunt mai instabili iar capacitatea de refacere a ADN-ului este mai redusă.

(iii) În al treila rând, metodele citogeneticii moderne au demostrat că la majoritatea tumorilor animale și umane cromosomii prezintă anomalii și, în multe cazuri, aceeași anomalie apare la toate celulele unei anumite tumori ceea ce sugerează că acestea provin dintr-o singură celulă inițială. Pe de altă parte diversitatea genetică a acestor anomalii cromosomiale înregistrată la celule tumorale sugerează unor cercetători că ele ar putea fi în egală măsură cauza dar și efectul instalării stării maligne. În același context trebuie menționat că sunt destule celule maligne care nu prezintă aberații cromosomiale.

(iv) În al patrulea rând, ingineria genetică a permis hibridarea unei celule maligne cu una normală – iar hibridul să fie non-malign, cu posibilitatea de malignizare în urma pierderii unor cromosomi prin diviziune celulară. Specialiștii au concluzionat că, probabil, există un set de

gene al malignității și un alt set de gene care ține sub control pe cel dintâi. Astfel este posibil ca în hibridul dintre o celulă canceroasă și una sănătoasă setul de gene opresoare provenite din celula sănătoasă să țină sub control setul de gene care poate determina malignizarea.

2. Ipoteza originii virale a cancerelor

În baza observațiilor sistematice asupra maladiilor virale care pot conduce la apariția țesuturilor maligne unele grupuri de cercetători admit că, așa cum virusurile pot indice cancerul, tot așa acțiunea unor factori fizici sau chimici de stres ar putea activa un virus latent al cancerului.

Efectele iradierii întregului organism prin expunere la doze mari de radiații

Expunerea la doze mari de radiații poate conduce la unul din următoarele trei sindromuri: sindromul măduvii osoase, sindromul gastrointestinal, sindromul sistemului nervos central - în ordinea crescândă a dozei de radiații absorbită și cu durate de manifestare tot mai scurte:

1. sindromul măduvii osoase – doze de 2-10 Gy pot conduce la efectul letal în 10-30 de zile;
2. sindromul gastrointestinal – doze de 10-100 Gy pot conduce la efectul letal în 3-5 zile;
3. sindromul sistemului nervos central – doze mai mari de 100 Gy pot conduce la efectul letal în interval de 20 ore sau chiar câteva zeci de minute.

Sindromul măduvei osoase

Deși afectarea măduvei osoase este o formă de manifestare a sindromului gastrointestinal, totuși, în cele 3-5 zile de viață după iradierea cu 10-100 Gy, nu se ajunge la distrugerea celulelor măduvei. La doze mai mici (2-10 Gy) capacitatea regenerativă a celulelor din măduvă se menține destul de mult pentru a salva organismul de la sindromul gastrointestinal. Totuși într-un interval de 30 de zile de la iradiere cu 2-10 Gy organismul își poate întrerupe funcțiile vitale din cauza sindromului măduvei osoase sau moartea hematopoetică (hematopoeza fiind procesul prin care se produc diferitele tipuri de celule ale sângelui la nivelul măduvei osoase).

Dozele de 2-10 Gy duc la degenerarea sau alterarea arhitecturii şi structurii vaselor sangvine din măduva osoasă, ceea ce duce la reducerea numărului de celule nucleate din măduvă. Aceasta din cauza încetinirii mitozei, în principal, dar şi pentru că unele celule îşi fragmentează nucleul sau se distrug în timpul diviziunii mitotice. Spaţiile apărute prin distrugerea celulelor din măduvă se umplu cu celule roşii (hematii) care au părăsit vasele sangvine cu pereţii distruşi parţial în urma iradierilor.

Sindromul gastrointestinal

La iradierea întregului organism cu doze de 10-100 Gy majoritatea mamiferelor suferă o deteriorare a epiteliului intestinal – efectele fiind certe la 3-5 zile după iradiere. Cea mai critică manifestare este deteriorarea intestinului subţire şi instalarea unor infecţii sistematice cauzate de dezvoltarea haotică a florei intestinale. Dar şi deteriorarea măduvei osoase are un rol în acest sindrom. La baza vililor (numeroaselor pliurilor care măresc suprafaţa absorbantă a intestinului) se află celule cu mare capacitate proliferativă, din care se diferenţiază celulele mature ale epiteliului intestinal. Aceste celule sunt cel mai mult afectate de radiaţii, după cum se ştie şi de la legea Bergoniér Tribondeau (radiosensibilitate mare prezintă celulele cu un grad ridicat de prolificitate sau/şi diferenţiabilitate). Activitatea mitotică a acestor celule este redusă până la anulare completă într-un interval de timp de aproximativ 30 minute. După această etapă urmează o a doua etapă în care mitoza este accelerată pentru 2-6 ore de la iradiere. După această intensificare a mitozei urmează o nouă etapă de reducere a ritmului diviziunii celulare. Durata şi amploarea acestor efecte depind de doza de radiaţii. Prin aceste deteriorări de celule sunt distruşi vilii (microvilozităţile). Foarte puţine celule rezistă radiaţiilor dar diviziunea lor este adesea anormală. Cromosomii fragmentaţi, punţile anafazice şi fragmentarea nucleelor arată că aceste celule sunt condamnate.

Desprinderea celulelor moarte din cauza radiaţiilor duce la scurtarea progresivă a microvilozităţilor. În cadrul acestui sindrom un al doilea aspect important este afectarea măduvii osoase: la doze de aproximativ 10 Gy celulele măduvei îşi blochează funcţia pentru o perioadă de aproximativ 4 zile în care timp granulocitele (cu cel mai scurt timp de viaţă) nu mai pot fi înlocuite şi nivelul lor scade dramatic în sânge.

Pe de altă parte limfocitele din lichidul circulant se reduc numeric şi ca urmare a efectelor directe al radiaţiilor asupra lor iar nu neapărat asupra celulelor precursoare. Manifestările sindromului sunt: dureri gastrointestinale, pierderea apetitului (anorexie), stări de vomă, inactivitate şi inerţie precum şi o diaree severă; voma şi diareea duc la dezhidratare, pierdere în greutate, deci epuizare accentuată a întregului organism. Modificarea compoziţiei celulare a sângelui şi a echilibrului electrolitic al sângelui se pot solda cu infecţii bacteriene (scăderea limfocitelor ducând la scăderea imunităţii organismului). Ca urmare se poate ajunge la efectul letal în 3-5 zile de la iradiere.

Sindromul sistemului nervos central

Cele mai multe dintre mamifere sucombă în intervalul de 48 de ore de la iradiere cu doze mai mari de 100 Gy. La doze mai mari de 1000 Gy moartea poate surveni în interval de câteva minute, chiar înainte de terminarea iradierii. Manifestările simptomatice includ iritabilitate, hiperexcitabilitate, manifestări de tip epileptic şi vomă. Sunt afectate celulele sistemului nervos central precum şi vasele sangvine din constituţia acestuia. Permeabilitatea crescută a vaselor sangvine, indusă de radiaţii, modifică echilibrul electrolitic al lichidelor din creier. Pierderea de lichid (din sânge) prin pereţii vaselor sangvine duce la o creştere generală a presiunii lichidelor din creier. Probabil că modificarea echilibrului electrolitic şi a presiunii duc (în mod indirect) la modificări la nivelul celulelor sistemului nervos central, dar se poate ca celulele acestea să fie afectate şi în mod direct de absorbţia energiei radiaţiilor absorbite. Se presupune că există şi o perturbare directă a centrului respirator din creier, deoarece animalele iradiate mor uneori foarte rapid iar la examinarea ulterioară nu se constată deteriorări vizibile ale creierului. În sindromul *sistemului nervos central* animalele sunt agitate şi iritabile dar devin repede apatice, prezintă fenomene de vomă, salivare, defecaţie repetată. Unele dintre animalele iradiate devin incapabile să-şi coordoneze mişcările voluntare, devin dezorienatate şi îşi rotesc ochii în mod involuntar. Tremurăturile sunt urmate de faza finală de convulsie, prostraţie, comă respiratorie şi colaps final. Sindromul *sistemului nervos central* este ireversibil iar tratamentele pot să fie numai simptomatice reducând orice suferinţă asociată cu afectarea *sistemului nervos central* şi a celui gastrointestinal.

Influenţa radiaţiilor asupra funcţiilor celulare integrate

Efectele induse de radiaţii într-o populaţie de celule studiată *in vitro* se succed în următoarea ordine (pentru doze de radiaţii crescânde):

1. modificarea ritmului de creştere;
2. întârzierea mitozei;
3. moartea celulară întârziată;
4. moartea celulară imediată.

1. Modificarea ritmului de creştere se observă la doze mici, când masa totală a culturii creşte datorită apariţiei unor celule gigant. Dar, odată cu creşterea dozei, masa culturii iradiate scade faţă de cultura martor.
2. Iradierea unei celule somatice poate duce la întârzierea diviziunii celulare (mitozei) dacă impactul radiaţiilor se produce înainte de partea medie a profazei (fazele diviziunii mitotice sunt: profaza, anafaza, metafaza, telofaza); dar mitoza nu va fi întârziată dacă aceeaşi doză (sau chiar o doză mai mare) va fi absorbită mai târziu – în acest caz va fi influenţată mitoza următoare. Fenomenul de întîrziere a mitozei are un caracter temporar şi se presupune că este dat de inhibarea sintezei ADN-ului.
3. Iradierea cu doze mai mari duce la perturbări ale capacităţii de diviziune – vizibile la generaţiile următoare (nu de la prima diviziune). Celulele iradiate ca şi unele dintre urmaşele lor prezintă, aparent, o activitate mitotică normală deşi pot fi înregistrate unele perturbaţii dar, în final, toţi descedenţii sunt condamnaţi la distrugere (după cea de-a cincea generaţie). Acest efect letal retard este denumit uneori "pierderea nedefinită a capacităţii de reproducere ». Dozele de radiaţii care induc moartea celulară întârziată sunt cele cu care se lucrează în radiotetrapie.

4. Moartea celulară imediată se manifestă la doze mai mari decât în cazul precedent şi pare să fie indusă de mecanisme diferite. În celelalte cazuri, ţinta radiaţiilor este nucleul celulei dar aici ţinta este membrana internă a mitocondriei, în care este localizat echipamentul enzimatic

necesar fosforilării oxidative (respirației celulare). Deci moartea celulară s-ar produce prin blocarea funcției vitale de oxigenare a celulei sau prin blocarea altor funcții celulare (mobilitatea, de exemplu).

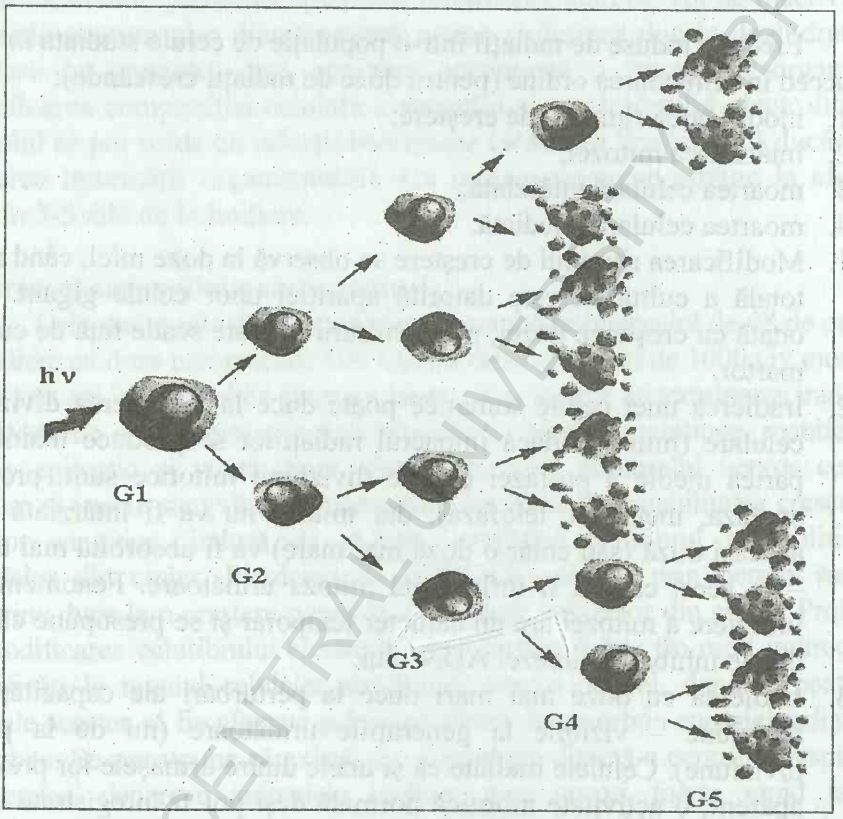


Figura 49. Moartea celulară întârziată. Iradierea celulei din prima generație nu îi afectează aparent capacitatea de diviziune, căci ea generează două celule fiice (generația G2) aparent normale; celulele din generația G2 se divid generând fiecare alte două celule fiice (generația a treia, G3); dar acestea nu își mai pot păstra capacitatea de diviziune nici măcar aparent deoarece multe dintre urmașele lor (G4) se distrug în momentul diviziunii; la generația a cincea (G5) toate celulele care intră în diviziune se distrug

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Efectele radiațiilor asupra proteinelor

Pot fi afectate şi proteinele de constituţie şi cele cu funcţii enzimatice căci absorbția energiei purtată de radiaţii poate afecta atât structura primară cât şi, mai ales, structurile secundare, terţiare, cuaternare. De aceea inactivarea enzimatică se poate observa ca un prim fenomen indus de acţiunea radiaţiilor asupra proteinelor – energia interacţiunilor fizice care asigură structurile de ordin superior ale situsului enzimatic fiind inferioară energiei de legătură chimică care asigură structura primară. Aşadar afectarea proteinelor enzimatice se poate datora:

a. destabilizării sistemului legaturilor de hidrogen;
b. polimerizării unor aminoacizi (tirozina, de exemplu);
c. formării de peroxizi (în prezența oxigenului);
d. modificării sistemului de legături disulfurice;
e. ruperii legăturilor covalente dintre resturile de amionoacizi (disocierii proteinelor în radicali liberi).

În consecință se induce fie pierderea proprietăților de catalizator (inactivarea enzimatică) fie modificarea masei moleculare.

Primele modificări observate la proteinele iradiate survin la doze de 0,40-0,50 Gy (la acizi graşi: 20-25 Gy)

O caracteristică a iradierii proteinelor este amploarea postefectelor, căci starea de radicali liberi poate dura destul de mult timp. De exemplu miozina din structura fibrelor musculare îşi păstrează activitatea enzimatică atât timp cât îşi păstrează electronii neparticipanţi dar dacă, prin creşterea temperaturii şi a concentraţiei de oxigen se intensifică reacţiile radicalilor liberi, atunci se ajunge la pierderea activității enzimatice a acestor radicali.

Ca şi la acizii nucleici şi la proteine s-a evidenţiat experimental caracterul *semiconductor* şi influența apei adsorbite asupra lărgimii benzii energetice interzise. Fenomenul de conductibilitate este atribuit electronilor π din lungul axei elicei formate de cele două lanțuri de polinucleotide. Una din consecinţele cele mai importante constă în afectarea membranelor celulare ceea ce poate cauza multiple efecte nedorite şi chiar grave în diferite țesuturi din organismul iradiat – după cum s-a văzut într-un alt capitol.

Multe din rezultatele furnizate de experimente *in vitro* pot conduce la generalizări utile în cazul interpretării experimentelor *in vivo*. Cu toate acestea complexitatea structurală şi funcţională a ţesuturilor şi organelor şi, cu atât mai mult a organismelor în anasamblul lor, face ca metodele de investigare să trebuiască mereu perfecţionate şi corelate unele cu altele – rolul modelării matematice şi simulării proceselor biofizice fiind, de asemenea, din ce în ce mai mare.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Efecte genetice ale radiaţiilor ionizante

Stabilitatea organismelor vii, cele mai complexe sisteme naturale, poate fi afectată de diverşi factori, *chimici, fizici şi biologici.* Cel mai profund nivel de manifestare a acţiunii factorilor fizici este cel celular; avem în vedere aici în special *aberaţiile cromosomiale* şi *mutaţiile genetice,* ambele efecte fiind etape succesive ale modificărilor nucleului celular. Natura factorilor mutageni nu determină un specific al modificărilor materialului genetic.

Între factorii fizici cei mai cunoscuţi pentru influenţa lor asupra organismelor vegetale şi animale se numără *radiaţiile ionizante, radiaţiile ultraviolete precum şi variaţiile bruşte şi ample de temperatură.*

Diverse studii experimentale efectuate pe culturi de celule (în special celule procariote, mai simple, lipsite de membrană nucleară, aşa cum sunt cele ale bacteriilor şi ale unor alge) au arătat că aberaţiile cromosomiale pot fi induse şi de acţiunile altor factori fizici, cum ar fi unele *radiaţii electromagnetice neionizante* sau *variaţiile de câmp magnetic - uneori foarte slabe.*

În etapa a treia a interacţiunii radiaţiilor ionizante cu ţesuturile biologice, etapa biologică, unele efecte pot fi evidenţiate la mult timp după încetarea acţiunii acţiunii radiaţiilor (săptămâni, luni şi ani). În principal sunt consecinţe ale unor reacţii chimice între radicalii apăruţi în etapa a doua şi acizii nucleici (ADN şi ARN) şi proteinele din interiorul nucleului celular; (de exemplu în celulele sexuale). De asemenea, alterarea de către radicalii chimici eliberaţi în etapa precedentă, a ARN-polimerazei, face ca în lanţul de legătură a nucleotidelor să apară discontinuităţi în timpul replicării lor.

Efecte similare se constată şi la cele trei forme de ARN (mesager, de transfer şi ribozomial), deci apar modificări cromosomiale ce imprimă noilor celule caractere anormale transmisibile la urmaşi.

Modificarea informaţiei genetice la organismul iradiat se concretizează în aberaţii cromosomiale care, dacă se transmit la generaţiile următoare atunci se poate vorbi de mutaţii genetice

Descoperirea efectului mutagen al radiațiilor a contribuit, între altele, la inițierea cercetărilor care au pus bazele unei noi discipline – radiogenetica. Această ramură a științelor naturale a înregistrat în ultimele decenii un avânt neobișnuit deschizând perspective noi în rezolvarea enigmei vieții, în obținerea unui număr imens de modificări ereditare la cele mai diferite organisme și în elaborarea și testarea unor metode de lucru care, în ultimă instanță, prefigurează dirijarea integrală a fenomenului ereditar.

Radiațiile s-au dovedit a fi un fel de bisturiu de nivel molecular cu ajutorul căruia se pot modifica structuri cromosomiale și subcromosomiale și regla, în anumite condiții, unele procese ce se desfășoară în celula vie.

Procesele genetice esențiale și structura materialului ereditar

Fenomenul transmiterii caracterelor între generații succesive provenite din același organism a preocupat omenirea încă din cele mai vechi timpuri, dar o cercetare fundamentată științific a acestui proces complex nu a fost înfăptuită decât în ultimele decenii. Încă din anul 1944, Avery, MacLeod și McCarty au arătat că la baza fenomenelor ereditare stau *acizii nucleici*. Capacitatea acestora de replicare asigură continuitatea modelului genetic. La majoritatea organismelor, factorii ereditari (genele) sunt reuniți în *cromosomi*, organite care prin procesele diviziunii mitotice (caracteristică celulelor somatice) și meiotice (caracteristică celulelor sexuale) asigură prezența acestor factori în fiecare celulă. Deși aceste procese de diviziune determină constanța structurală și funcțională a organismului, există totuși posibilitatea modificării materialului genetic și prin urmare a organismului.

Asemenea modificări se produc prin:

1. mutație, adică prin schimbări în structura, poziția sau numărul factorilor ereditari.
2. recombinare, care constă în regrupări ale factorilor ereditari.

Acizii nucleici implicați în procesele genetice sunt acidul dezoxiribonucleic – *ADN* și acidul ribonucleic – *ARN*. Din punct de vedere chimic, acizii nucleici sunt molecule polimere constituite din trei componente: acid fosforic, un zaharid (dezoxiriboză – în structura *ADN*,

respectiv riboză – în ARN) şi baze azotate purinice (adenină şi guanină) şi pirimidinice (citozină şi timină, respectiv uracil).

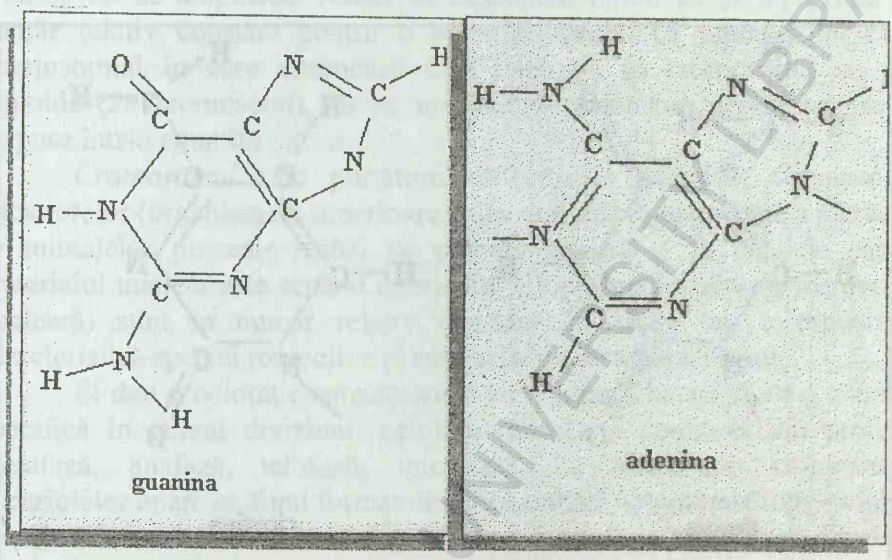


Figura 50. Bazele purinice din compoziţia acidului nucleic ADN

Elementele structurale de bază ale moleculelor înalt polimerizate de acizi nucleici sunt *nucleotidele*. Hotărâtoare pentru specificitatea genetică este ordinea bazelor în lanţul polinucleotidic.

Acidul ribonucleic (ARN) are funcţia de depozitar al informaţiei genetice. Acesta se caracterizează printr-un singur lanţ de nucleotide şi are dimensiuni mai mici în comparaţie cu molecula de *ADN*. În structura moleculelor de ARN intră patru baze azotate, însă în locul timinei din *ADN* apare o altă bază numită uracil. Ca purtător al informaţiei ereditare, o importanţă mult mai mare la scara organismelor vii revine acidului dezoxiribonucleic (*ADN*).

La majoritatea organismelor, molecula de *ADN* este alcătuită din două lanţuri elicoidale de polinucleotide.

Aceste lanțuri sunt dispuse antiparalel și legate unul de altul, la nivelul bazelor azotate, prin punți de hidrogen (H).

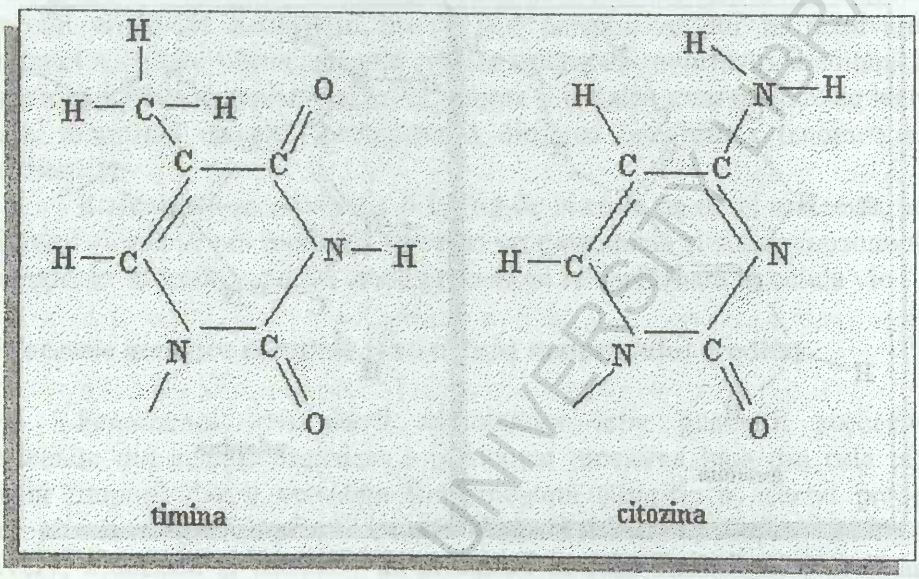


Figura 51. Bazele pirimidinice din compoziția acidului nucleic ADN

Împerecherea este posibilă numai între o bază purinică și una pirimidinică, și anume exclusiv între o citozină și guanină, respectiv, între adenină și timină. Împerecherea bazelor complementare prezintă importanță nu numai pentru structura intrinsecă a *ADN* , ci și în procesele ereditare, prin faptul că favorizează replicarea identică și transmiterea informației.

Ca și la ARN, secvența bazelor reprezintă factorul determinant al specificității genetice a *ADN* .

Cromosomul

W. Waldeyer a folosit pentru prima oară noțiunea de *cromosom*, în 1888 (Cremer și Cremer, 1988) cu sensul de corpuscul colorat, vizibil în

cursul diviziunii celulare. Odată cu elaborarea teoriei cromosomiale a eredității, în primele decenii ale secolului XX, cunoștințele despre cromosomi se amplifică. Astfel se descoperă faptul că ei reprezintă un număr relativ constant pentru o anumită specie, că prezintă un ciclu cromosomial în care alternează faza haploidă (*n* cromosomi) cu cea diploidă (*2n* cromosomi), că pe un anumit cromosom genele se găsesc dispuse într-o anumită ordine.

Cromosomul este purtătorul informației genetice. Cromosomii eucariotelor (organismele superioare, cum sunt marea majoritate a plantelor și animalelor prezente astăzi pe planeta noastră și în celulele cărora materialul nuclear este separat de mediul citoplasmatic printr-o membrană nucleară) sunt în număr relativ constant în celule, au o organizare caracteristică speciei respective și sunt capabili de autoreplicare.

Ei dau o colorație caracteristică cu coloranți bazici și au o evoluție specifică în cursul diviziunii celulare (mitoza – compusă din profază, metafază, anafază, telofază, interfază). La microscop cromosomul eucariotelor apare ca fiind format din două unități funcționale longitudinale identice denumite *cromatide,* fiecare fiind formată la rândul său din două jumătăți de cromatide. Cele două cromatide sunt unite printr-un centromer.

Prin centromer se înțelege o regiune genetică a cromosomului prin care acesta se atașează în mod reversibil de proteinele microtubulilor fusului nuclear, astfel că are loc orientarea și mișcarea sa în timpul diviziunii celulare. Prin spiralizare, în cursul diviziunii celulare cromosomul capătă o formă de transport, prin care el are capacitatea să se dedubleze și să treacă în celulele fiice.

În cursul diferitelor faze ale diviziunii celulare au loc modificări importante ale dimensiunii cromosomilor, fenomen datorat capacității variabile de specializare a structurilor longitudinale. Cromosomii sunt alcătuiți din fibre longitudinale subțiri numite *cromoneme.*

Lungimea cromosomilor este variabilă în cursul diviziunii celulare, ca regulă considerându-se că în profază și respectiv în telofază ei sunt mai lungi și se prezintă sub forma unor fire subțiri greu de individualizat, în timp ce în metafază sunt mult mai scurți și mai groși, putând fi relativ ușor identificați după formă și mărime.

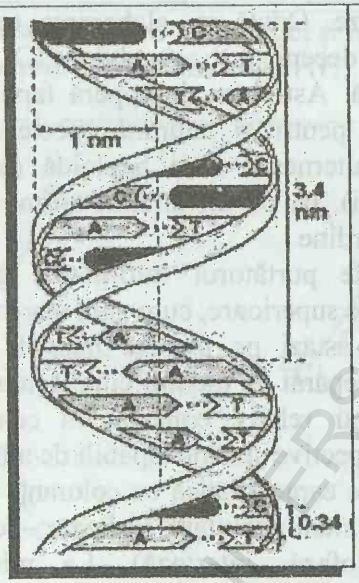


Figura 52. Segment dintr-o moleculă ADN în care bazele complementare de pe cele două lanțuri vecine sunt (A-adenina și T-timina respectiv C-citozina și G-guanina) sunt legate prin interacțiuni slabe (legături de hidrogen) care pot fi rupte în urma energizărilor cauzate de absorbția unor radiații. Notă: pe o spiră a ADN există de regulă 10 perechi de baze!

La organismele vegetale cromosomii au dimensiuni care permit să fie

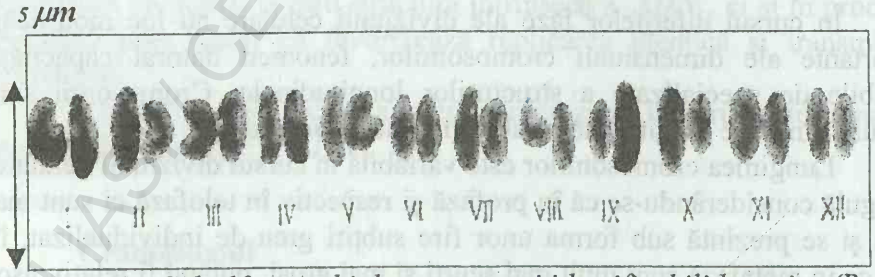


Figura 53. Cele 12 perechi de cromosomi identificabili la steja r(Pavel și Creangă)

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

observați și studiați cu ajutorul microscopului optic, la măriri de ordinul sutelor de ori. Este necesar ca preparatele microscopice să fie pregătite cu ajutorul unor coloranți adecvați, de regulă pe bază de fucsină (colorant roz violet) aplicați pe țesutul vegetal de forma unui singur strat de celule și tratate cu fixatori (de exemplu butanol).

Tipuri de aberații cromosomiale

În timpul diviziunii celulare, în componența celor două nuclee ale celulelor fiice, se distinge gruparea materialului constituent în niște firișoare subțiri, aglomerate, care sunt tocmai cromosomii. O *diviziune celulară anormală* – marcată de o aberație cromosomială, se prezintă fie sub forma separării în mai mult de două nuclee celulare noi: *trei sau patru nuclee noi* (așa numita anafază tripolară sau quadrupolară) sau *mai multe fragmente nucleare egale* (micronuclei), fie sub forma unei separări incomplete a celor două nuclee: remanența unor *cromsomi* (cromosomi retardatari) sau a unor *fragmente cromosomiale* în spațiul dintre cele două nuclee sau prezența unor *punți de legătură* care împiedecă separarea definitivă a nucleelor celulelor fiice. Aberațiile cromosomiale care pot fi observate cel mai bine la microscopul optic sunt: fragmentele cromosomiale, cromosomii întârziați, punțile intercromatidiene și micronucleii (considerați de unii autori ca distincte de celelalte aberații).

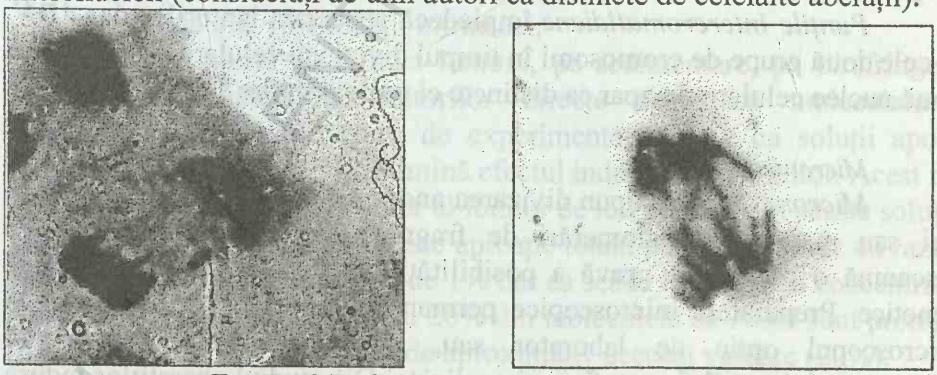


Figura 54. Aberații cromosomiale la plante
Fragment cromosomial retardat *Punți intercromatidiene*
(Ungureanu et al.)

Fragmentele cromosomiale constau în porțiuni de cromosomi care s-au desprins în urma acțiunii unor cuante energetice absorbite de molecula de *ADN* și care, în celulele fiice, nu vor mai putea transmite informația genetică înscrisă pe ele. Ele apar vizibile în spațiul dintre cele două grupe de cromosomi care vor forma nucleele celor două celule fiice.

Figura 55. Aberație cromosomială de tip micronuclei la plante (Pavel et al.)

Cromosomii întârziați se pot observa ca niște formațiuni nucleare asemănătoare unei litere Y care se situează în spațiul dintre cele două grupe de cromosomi destinați celor două celule fiice.

Punțile intercromatidiene împiedecă separarea lanțurilor de *ADN* în cele două grupe de cromosomi în timpul diviziunii celulare astfel că cele două nuclee celulare nu apar ca distincte ci unite prin fire subțiri.

Micronucleii

Micronucleii presupun divizarea anormală a materialului genetic în trei sau mai multe aglomerări de fragmente cromosomiale, ceea ce înseamnă o perturbare gravă a posibilității de transmitere a informației genetice. Preparatele microscopice permanente pot fi observate direct la microscopul optic de laborator sau, imaginile prinse în câmpul microscopului pot fi fotografiate și analizate. Din studiul aberațiilor induse de radiații se pot extrage informații calitative – prezența aberațiilor în proba

supusă iradierii sau cantitative – procentajul aberațiilor de un anume tip într-o probă sau procentajele diferitelor tipuri de aberații în probe diferite.

Acțiunea radiațiilor ionizante asupra acizilor nucleici

a) În cazul unor soluții diluate de acizi nucleici supuse iradierilor acțiunea principală este datorată radicalilor liberi de la radioliza apei. Schematic procesele se derulează astfel:

- alterarea sau distrugerea bazelor azotate conduce la compuși diferiți după cum iradierea s-a efectuat în prezența sau în lipsa oxigenului; în primul caz se formează hidroperoxizi; în anasamblu, prezența oxigenului multiplică sensibilitatea de 2-3 ori; bazele azotate se detașează uneori de lanțul fosfo-glucidic;
- atacul lanțului fosfo-gluicidic constă fie în ruperea acestuia într-unul fie în mai multe locuri cu eliberarea unor grupări anorganice fosfat:

Ca urmare se petrec modificări importante în proprietățile fizico-chimice ale soluțiilor. Distrugerea unor baze azotate duce la disocierea structurii celor două lanțuri. Ruperea unuia din lanțuri duce la creșterea flexibilității moleculei acidului nucleic. Două ruperi în puncte aproximativ opuse ale celor două lanțuri provoacă o sciziune a moleculei în ansamblul său. Ca urmare se înregistrează:

- reducerea masei moleculare medii;
- reducerea vâscozității intrinseci;

Experimente bazate pe difuzia luminii, pe sedimentare, pe birefringență confirmă rezultatele măsurătorilor directe de masă moleculară și vâscozitate. În aceste cazuri, de experimente *in vivo* cu soluții apoase diluate de acizi nucleici, predomină efectul indirect al radiațiilor. Acest fapt este sugerat de efectul protector al ionilor de iod adăugați în aceste soluții - protecția dată de ionii de iod este aproape totală pentru iradierea cu raze X dacă concentrația soluției este de 1% dar ea scade la creșterea concentrației de acid nucleic, astfel că numai 20% din moleculele de ADN sunt protejate dacă concentrația soluției este de aproximativ aceeași valoare (20%).

b) Dacă acizii nucleici sunt studiați în stare uscată sau la o umiditate foarte mică (sub 10%), atunci efectul radiațiilor este în mod dominant cel direct. Și în acest caz s-au identificat ruperi de lanțuri dar,

datorită apropierii mari a moleculelor (distanțe intermoleculare mult mai reduse decât la diluție mare) se pot constitui noi legături între lanțuri care conduc la molecule ramificate aleatoriu în trei dimensiuni și chiar la geluri - dacă doza de radiații a fost foarte mare. Acest efect de ramificare scade când crește conținutul de umiditate. Într-un mediu foarte uscat, aceste efecte nu sunt influențate de prezența oxigenului dar dacă mediul este apos atunci prezența oxigenului duce la creșterea readiosensibilității.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Refacerea celulară numerică

Deşi atenţia principală se acordă modului în care dimensiunea unei populaţii celulare scade sub acţiunea radiaţiilor, astfel încât la deducerea relaţiilor efect-doză se consideră că iradierea este singura cauză a variaţiei numărului de celule, totuşi, în realitate, lucrurile sunt ceva mai complicate. În primul rând pentru că celulele continuă să se dividă în timpul iradierii – chiar dacă parametrii proliferării celulare pot fi modificaţi şi ei (amplificaţi sau diminuaţi) în prezenţa radiaţiilor. În al doilea rând pentru că distrugerile provocate de radiaţii (mai ales dacă dozele sunt mici) pot fi, parţial, restaurate de procesele celulare de biosinteză.

Studiul dinamicii unei populaţii de celule din punct de vedere al creşterii sale numerice este deosebit de important în special în cazul tumorilor maligne – deosebit de prolifice – care sunt supuse tratamentului cu radiaţii ionizante.

Cea mai simplă abordare relevă trei tipuri distincte de creştere celulară numerică:

1. creşterea numerică exponenţială;
2. creşterea numerică constrânsă;
3. evoluţia la echilibru a ţesuturilor.

Vom puncta câteva repere pentru fiecare situaţie în parte.

1. Creşterea celulară exponenţială este descrisă de o relaţie de tipul:

$$N(t) = N_0 \exp(at) \tag{188}$$

unde a reprezintă constanta de viteză de multiplicare numerică. Dacă T este timpul după care se dublează numărul iniţial de celule atunci se vede că:

$$\ln 2 = aT \tag{189}$$

Însă acest interval de timp nu reprezintă timpul după care se dublează numeric o întreagă cultură de celule sau un ţesut din cauză că nu

în vedere că nu în fiecare ciclu celular fiecare celulă dă naştere la două celule fiice identice. Dacă ar fi aşa atunci durata unui ciclu celular, τ ar fi egală cu T şi ar fi greu de imaginat cum s-ar putea controla înmulţirea exponenţială a celulelor. Dar, în mod normal, există numai o fracţiune, de câteva procente din masa culturii sau ţesutului, care participă la mitoză în decursul fiecărui ciclu celular. Este notată cu g (de la *growth*=creştere în lb. engl.) şi poate fi controlată prin intermediul mecanismelor de reglare şi integrare.

De aceea:

$$T' = \frac{\tau}{g} \tag{190}$$

astfel că relaţia de creştere exponenţială se va scrie sub forma:

$$N(t) = N_0 \, exp(a' t) \tag{191}$$

unde $a' T' = ln\, 2$ (192)

Un exemplu numeric: dacă T ar fi egal cu τ = 35 ore atunci ar rezulta:

$$a = \frac{0{,}693}{35} = 0{,}02 \,/\, ora \tag{193}$$

dar cum a nu poate fi mai mic decât 1 (numărul de celule care intră în diviziune în fiecare oră) atunci rezultă:

$$a' = ag \tag{194}$$

unde g este de maxim 2%.

Din:

BCU IAŞI CENTRALA UNIVERSITARĂ

$$a' = \frac{0{,}693}{T} g \tag{195}$$

rezultă că se poate scrie şi:

$$T' = \frac{T}{g} \tag{196}$$

în exemplul dat T' fiind de minim 1750 ore.

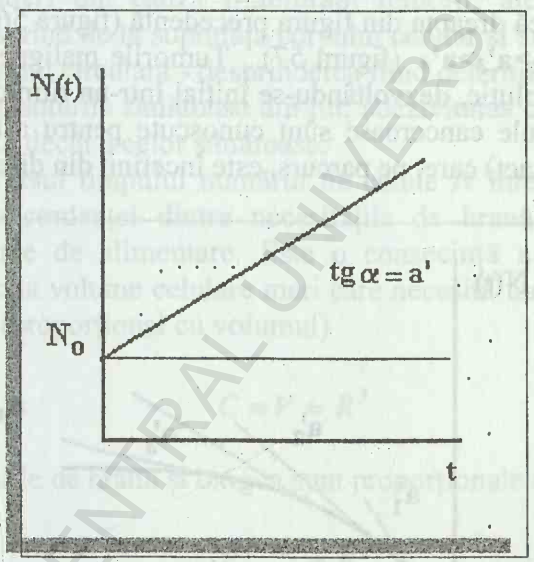


Figura 56. Creşterea celulară exponenţială pentru a' constant (şi g diferit de unitate)

Factorul de creştere, *g*, poate fi modificat sub acţiunea radiaţiilor, după cum s-a arătat la efectele radiaţiilor asupra funcţiilor celulare integrate – când s-a menţionat că, la doze relativ mici de radiaţii, se observă întârzierea ritmului mitozei. Ca urmare, în coordonate semilogaritmice, avem o dreaptă cu panta constantă:

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$a' = ga = \frac{\ln 2}{T'} \qquad (197)$$

depinzând de natura celulelor dar şi de condiţiile în care se face creşterea.

2. Creşterea numerică constrânsă

Acest caz poate fi tratat ca o creştere exponenţială cu panta variabilă (în coordonate semilogaritmice). Constanta de viteza ***a'*** este din ce în ce mai mică astfel că dreapta din figura precedentă (figura 56) devine acum o curbă cu $a'_1 > a'_2 > a'_3 > a'_4$ (figura 57). Tumorile maligne prezintă adesea acest mod de evoluţie, dezvoltându-se iniţial într-un ritm deosebit de rapid (culturile de celule canceroase sunt cunoscute pentru aşa-numita lipsă a inhibiţiei de contact) care, pe parcurs, este încetinit din diferite cauze.

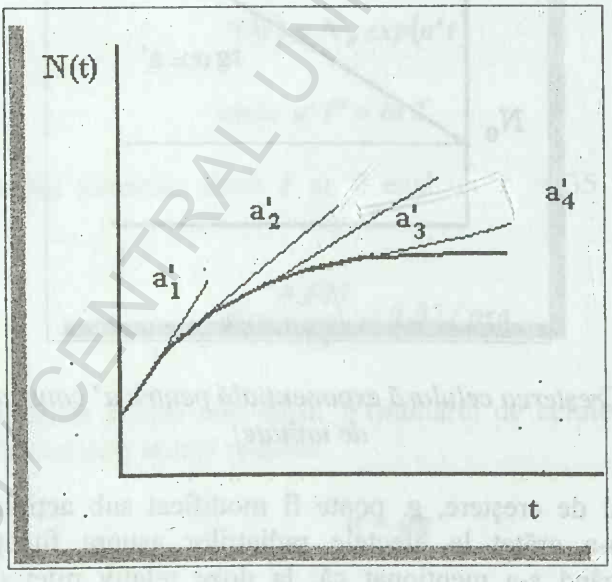


Figura 57 . Creşterea exponenţială constrânsă

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

a. Dacă, din diverse cauze, fracția de creștere g este în continuă scădere atunci T crește iar a' scade.

b. Dacă, la o fracție de creștere g constantă, avem o creștere a timpului τ, atunci a' va scădea.

c. Dacă mecanismele de reglare (de homeostazie celulară) pentru celulele tumorale nu se mențin la nivel constant (ca pentru cele sănătoase) atunci se poate înregistra o scădere a lui N tocmai din această cauză.

d. Este posibil ca, pe parcursul fiecărui ciclu celular N să se înregistreze scăderi din cauza friabilității tumorii; altfel spus celulele periferice se desprind de la suprafața corpului celular și sunt eliminate prin antrenare în lichidul circulant - desprinderea fiind determinată de presiunea la contactul cu țesuturile sănătoase din jur, adezivitatea celulelor tumorale fiind mai scăzută decât a celor sănătoase.

e. Pe parcursul timpului numărul de celule N înregistrează scăderi din cauza neconcordanței dintre necesitățile de hrană și oxigenare și posibilitățile reale de alimentare. Este o consecință a creșterii inițiale rapide care duce la volume celulare mari care necesită un consum mare de hrană și oxigen (proporțional cu volumul)

$$C \approx V \approx R^3 \tag{198}$$

în timp de fluxurile de hrană și oxigen sunt proporționale cu suprafața:

$$F^{ox,hr} \approx R^2 \tag{199}$$

În mod firesc creșterea mai rapidă a lui V față de posibilitățile de creștere ale lui F face ca unele celule să nu supraviețuiască din cauza insuficientei hrăniri și oxigenări.

3. **Evoluția la echilibru a țesuturilor** reprezintă starea normală la organismul adultului.

Aici variațiile dimensiunilor populațiilor de celule sunt nesemnificative deoarece numărul celulelor ce părăsesc țesutul este aproximativ egal cu cel al celulelor recent produse în straturile bazale.

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Mecanismele de reglare şi integrare controlează situaţiile critice când, de exemplu în urma distrugerii accidentale a unui ţesut (cum ar fi ţesutul hepatic înlăturat prin hepatectomie sau pielea distrusă parţial într-un incendiu) se intensifică corespunzător şi înmulţirea celulelor din stratul bazal pentru refacerea capacităţii de funcţionare a ţesutului respectiv.

Complexitatea fenomenelor care determină dinamica ţesuturilor iradiate face ca predictibilitatea comportării acestora - fie ele ţesuturi tumorale fie ţesuturi sănătoase – să fie încă limitată; de asemenea variabilitatea fenotipică în cadrul populaţiilor expuse face ca problematica radioterapiei să fie dependentă de particularităţile individuale. De aceea cercetarea în domeniul radiobiofizicii este de aşteptat să se dezvolte atât pe baze experimentale şi pe studii epidemiologice cât şi pe baze numerice, computaţionale -- noi modele matematice fiind de real folos fizicianlui medical.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Restaurarea Q

Este vorba de fenomenul de refacere parțială a distrugerilor provocate de radiații la nivel celular, întîlnit în cazul dozelor de radiații relativ mici, asociat umărului ce caracterizează curba efect-dozaă sigmoidală. Existența acestui efect explică scăderea lentă a proporției de supraviețuire a celulelor eucariote expuse la doze mici de radiații – înainte de scăderea exponențială care se produce la doze mari.

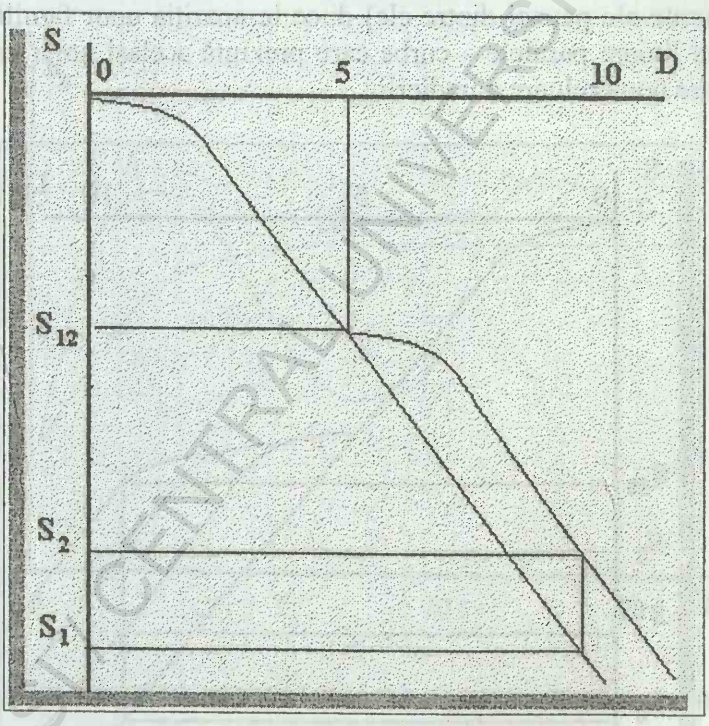


Figura 58. Iradierea cu 10 Gy administrați în două ședințe a câte 5 Gy fiecare

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Studierea lui este importantă atât pentru cunoaşterea comportamentului celulelor tumorale iradiate controlat în vederea distrugerii cât şi pentru cunoaşterea răspunsului celulelor sănătoase expuse la nivele mici de radiaţii. Ca o consecinţă a efectului de restaurare Q este şi forma curbei de supravieţuire sigmoidală în cazul iradierii fracţionate. Într-adevăr, dacă doza de 10 Gy se administrează unei culturi de celule cu o pauză de ordinul orelor între cele două şedinţe de câte 5 Gy atunci umărul caracteristic dozelor mici se repetă la reluarea iradierii după pauză. În figura 58 se poate vedea că $S_2<S_1$ în timp ce S_{12} este practic acelaşi.

Datorită acestui efect iradierea fracţionată (în două doze egale cu diferite durate ale pauzei dintre ele) duce la apariţia unor familii de curbe cu porţiuni liniare paralele – curbe care prezintă acelaşi umăr caracteristic după fiecare nouă reluare a iradierii.

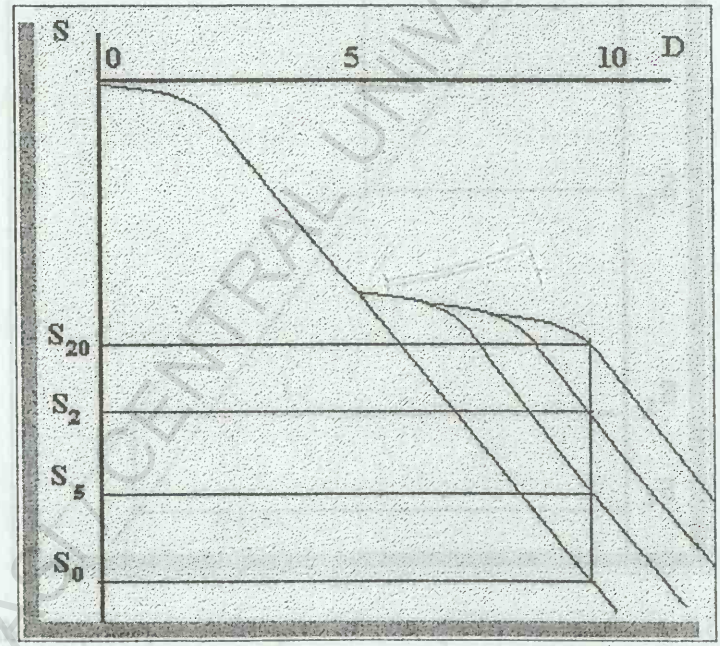


Figura 59. Iradierea cu o doză de 10 Gy administrată în două şedinte cu diferite durate ale pauzei dintre cele două doze

În exemplul ce urmează doza de 10 Gy se aplică în două şedinţe separate printr-o pauză de durată variabilă: 2-5-20 ore. În fiecare caz prima parte a curbei efect-doză, pentru prima doză totală de 5 Gy, este riguros aceeaşi; dar pentru cumularea celei de-a doua doze de 5 Gy curbele diferă deşi panta porţiunii liniare este aceeaşi (deoarece radiosensibilitatea nu se modifică în cazul iradierii fracţionate).

Doar că nu există o dependenţă monotonă între proporţia de supravieţuire şi durata pauzei dintre cele două iradieri.

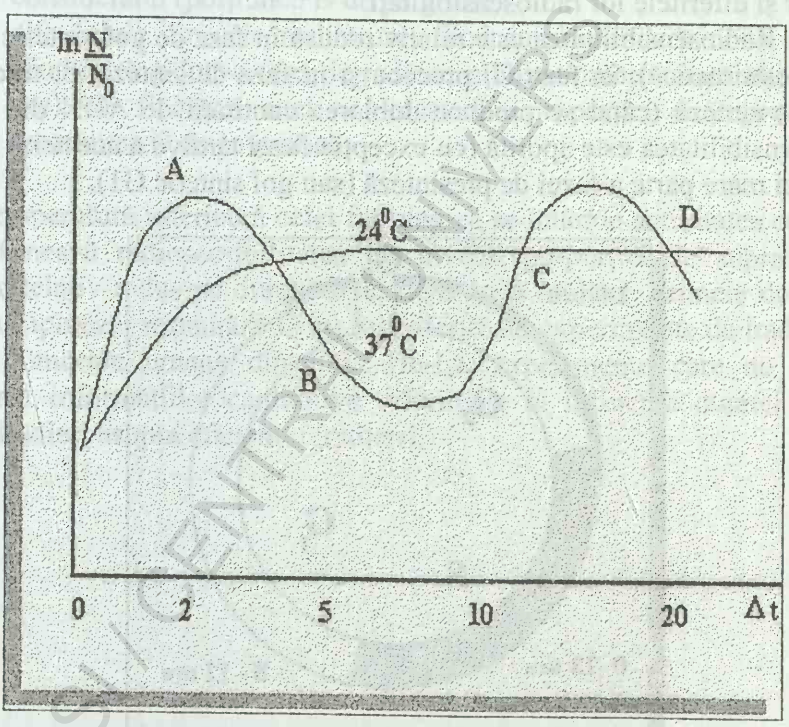


Figura 60. Influenţa duratei pauzei dintre două iradieri cu doze de radiaţii egale

Într-adevăr, pentru o doză:

$$5<D<10 \quad (200)$$

avem:

$$S_5<S_2<S_{20} \quad (201)$$

conform graficului din figura 59. Pentru temperatura fiziologică normală s-a găsit o variaţie caracterizată de maxime şi minime ale proporţiei de supravieţuire ceea ce se poate explica luând în considerare fazele ciclului celular şi diferitele lor radiosensibilităţi.

Radiosensibilitatea este relativ redusă în faza de gol sintetic 2 (G_2 - faza postsintetică), în faza G_1 precoce şi în faza de sinteză, S, tardivă. În faza de sinteză (când se produce dublarea cantităţii de ADN din celulă) radiosensibilitatea este sporită (cu excepţia fazei tardive a acesteia) ca şi în cea mai mare parte a fazei de presinteză (sau gol sintetic G1).

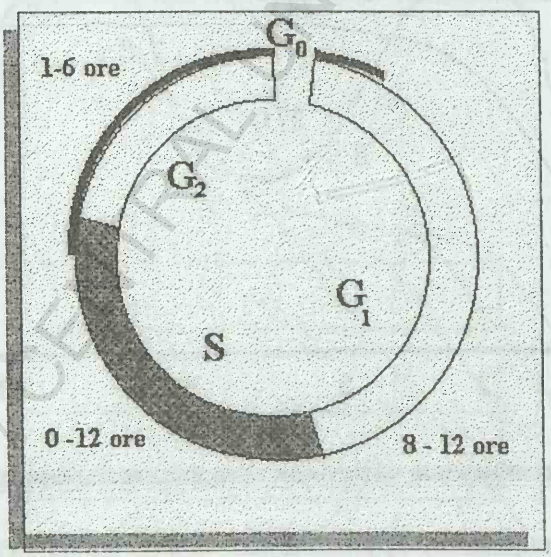


Figura 61. Fazele ciclului celular

Explicarea graficului din figura 60 se bazează pe următoarele considerente:

- prima doză de 5 Gy distruge celulele cele mai radiosensibile, aflate de exemplu, în mitoza propriu zisă (G_0); celelalte celule, aflate în faze de mai mică radiosensibilitate, rezistă la această primă iradiere;
- datorită fenomenului de restaurare Q, dacă pauza dintre cele două iradieri este mai mică de 2 ore, atunci este posibil ca proporția de supraviețuire să crească (porțiunea A de pe grafic);
- alte celule din cele care nu au fost distruse, apropiindu-se de o fază celulară de mare sensibilitate, când sunt iradiate cu a doua doză de 5 Gy (la 2-7 ore de la prima iradiere) vor fi afectate în mod considerabil (porțiunea B de pe grafic);
- alte celule din cele nedistruse, fiind surprinse de a doua iradiere când intră și într-o fază de radiosensibilitate mare (după alte câteva ore) vor fi cauza unei noi creșteri a proporției de supraviețuire (porțiunea C de pe grafic).

La o temperatură inferioară celei fiziologice se întârzie activitatea celulară, se plafonează radiosensibilitatea iar nivelul proporției de supraviețuire rămâne relativ redus pe durata celei de-a doua iradieri. Primele dovezi în sprijinul ipotezei restaurării Q au fost oferite de experimente de iradiere pe celule tumorale umane din linia He-La, experimente care au permis obținerea informațiilor cantitative referitoare la influența duratei pauzei dintre iradieri asupra eficienței iradierii.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Repararea leziunilor ADN -ului iradiat

Despre fenomenele de restaurare a efectelor moleculare ale radiatiilor se poate vorbi clasificând aceste fenomene astfel:

1. restaurarea efectelor subletale ale radiațiilor ionizante;
2. restaurarea efectelor potențial letale ale radiațiilor ionizante;
3. restaurarea lentă a efectelor radiațiilor ionizante.

1. Despre prima categorie de efecte de restaurare (numită şi restaurarea fără erori) am subliniat principalele aspecte cantitative în paragraful dedicat restaurării Q. Aspectele calitative definitorii sunt prezentate, în linii generale, într-un paragraf de mai jos. Menționăm că aceste efecte moleculare (sau leziuni ale moleculelor de ADN) subletale sau non-letale, sunt cele care se pot reface total prin acțiunea corectă a mecanismelor de biosinteză şi reparare – refaceri corecte ale nucleotidelor sau porțiunilor de lanț nucleotidic distruse de radiații (restabilindu-se funcțiile ADN –ului normal).

O observație efectuată asupra subiecților umani cu deficiență de radiosensibilitate ereditară (boala se numește *Ataxia telangietaxia*) arată că aceştia nu prezintă nici un fel de fenomen de restaurare celulară. Boala este destul de rară – apare la 25 dintr-un milion de nou născuți dar implică mai multe sisteme: pielea, sistemul nervos, sistemul imunitar; circa 10% dintre pacienți se îmbolnăvesc de cancer înainte de 20 de ani (mai frecvent de leucemie şi boala Hodgkin).

2. Efectele (leziunile) potențial letale (a căror natură nu este bine clarificată) sunt acele defecte structurale induse de radiații care pot deveni letale în anumite condiții. Ele conduc la refacerea greşită a lanțurilor de ADN sau la eliberarea necontrolată de enzime prin sistemul de biomembrane dezorganizat (destabilizat) de radiații (o altă denumire este „restaurarea tardivă"). Mecanismele de biosinteză realizează înlocuirea defectelor de pe lanțurile de ADN după replicarea acestuia, prin procese de recombinare – deci defectele induse de radiații asupra ADN-ului se pot transmite la generația următoare de celule.

Restaurarea efectelor potențial letale se evidențiază mai bine în condiții suboptimale care nu încurajează creşterea sau diviziunea celulară,

de exemplu: temperaturi joase, medicamente inhibitoare ale metabolismului, salinitate ridicată a mediului intercelular.

În cadrul experimentelor *in vitro* fenomenele de restaurare a efectelor potențial letale ale radiațiilor ionizante se evidențiază cel mai bine când populația celulară studiată este în faza de „platou" (de staționaritate) a creșterii sale numerice. Această fază urmează după faza de creștere exponențială (când elementele nutritive erau în exces) având caracteristici determinate în primul rând de limitarea resurselor de hrană; celulele ajunse la staurație numerică rămân, în marea lor majoritate, în faza presintetică G_1 a ciclului celular sau avansează lent către faza de sinteză a ADN-ului.

Condiții suboptimale se realizează, de exemplu, prin menținerea pe un mediu slab nutritiv (perioada de așteptare de câteva ore) a celulelor înainte de trecerea pe mediul de creștere. Experimente de iradiere a culturilor de celule canceroase umane cu radiații X și cu neutroni au arătat că leziunile moleculare induse de neutroni nu beneficiază de fenomene de restaurare. Nici iradierea cu radiații X nu lasă loc efectelor de restaurare (nu se observă nimic pe o perioadă de 10 zile de creștere) dacă celulele tumorale iradiate sunt însămânțate imediat pe un mediu nutritiv optim diviziunii.

Aceste fenomene de restaurare se observă numai dacă celulele iradiate sunt lăsate în așteptare pe un mediu suboptimal timp de câteva ore (de exemplu 5 ore) și constau în aspecte cantitative caracteristice, în special o proporție de supraviețuire mai ridicată (posibilă consecință a radiosensibilității diminuate).

3. Restaurarea lentă a efectelor radiațiilor ionizante s-a observat la iradierea plămânilor și rinichilor constând în refacerea unor leziuni moleculare cu viteze de circa 100 de ori mai mici decât în cazul primelor două categorii de fenomene de restaurare. Integritatea lanțului de ADN nu se poate garanta („restaurări incomplete") dar defectele rămase nu sunt neaparat mutagene (cel puțin la bacterii).

Iradierile care pot genera astfel de fenomene de restaurare lentă se realizează prin aplicarea unor doze mici de radiații pe durate mari de tratament (timp de câteva săptămâni). Această restaurare lentă se observă uneori și la nivelul vaselor sangvine.

Repararea leziunilor moleculelor de ADN

Celulele prezintă capacitatea de a repara unele leziuni suferite de moleculele de *ADN*.

Mecanismele de restaurare elimină unele leziuni induse de radiații sau reconstituie structura originală a *ADN*-ului, conducând, la nivel celular, la refacerea viabilității celulei; creşterea fracțiunii (proporției) de supraviețuire este, adesea, o măsură a gradului de funcționare a acestor mecanisme. Totuşi supraviețuirea celulei nu implică, neapărat, restaurarea completă a leziunilor *ADN* - ului deoarece există aberații cromosomiale sau mutații genetice care sunt compatibile cu supraviețuirea. De aceea este convenabil să se facă următoarea clasificare:

- mecanisme de restaurare fără erori, de exemplu mecanismele de excizie-resinteză, transalchilare sau fotorestaurare în cazul radiațiilor ultraviolete;
- mecanisme de restaurare care pot lăsa unele erori şi, implicit, o rată crescută a aberațiilor cromosomiale (mecanismele SOS de la bacterii); aceste mecanisme sunt activate mai ales după ce primele menționate mai sus ajung la saturare, de exemplu când doza sau debitul dozei sunt mari (ceea ce explică creşterea efectului mutagen pe unitatea de doză la creşterea dozei sau debitului dozei).

Reparațiile moleculei de *ADN* se derulează sub controlul unor gene care guvernează restaurarea leziunilor prin biosinteza unor enzime. Unele mecanisme de reparare acționează într-o singură etapă (fotorestaurarea şi transalchilarea) în timp ce altele decurg în mai multe etape şi implică mai mult decât o singură enzimă (excizare-resinteză). Există enzime care nu sunt specifice fenomenelor de restaurare ci sunt implicate şi în biosinteza normală a *ADN* - ului (*ADN*-polimeraza, ligaza).

Între sistemele de reparare distingem unele care sunt *constitutive* şi altele care sunt *inducționale*. Sistemele *constitutive* există permanent în celule şi controlează neîntrerupt integritatea *ADN* - ului (mecanismele de excizie-resinteză). Sistemele *inducționale* nu există în celulă în mod normal sau prezența lor este nesemnificativă dar devine semnificativă ca

răspuns la apariţia leziunilor *ADN* - ului (sistemul SOS de la bacterii şi fotoliaza de la plantele superioare, aceasta din urmă în cazul leziunilor produse de radiaţiile ultraviolete).

În afară de aceste tipuri principale mai există şi alte modalităţi de restaurare a ADN-ului mai puţin frecvente a căror descoperire a influenţat mult dezvoltarea radiobiologiei.

Mecanismul de excizie resinteză

Vom prezenta pe scurt unul dintre mecanismele care sunt întâlnite

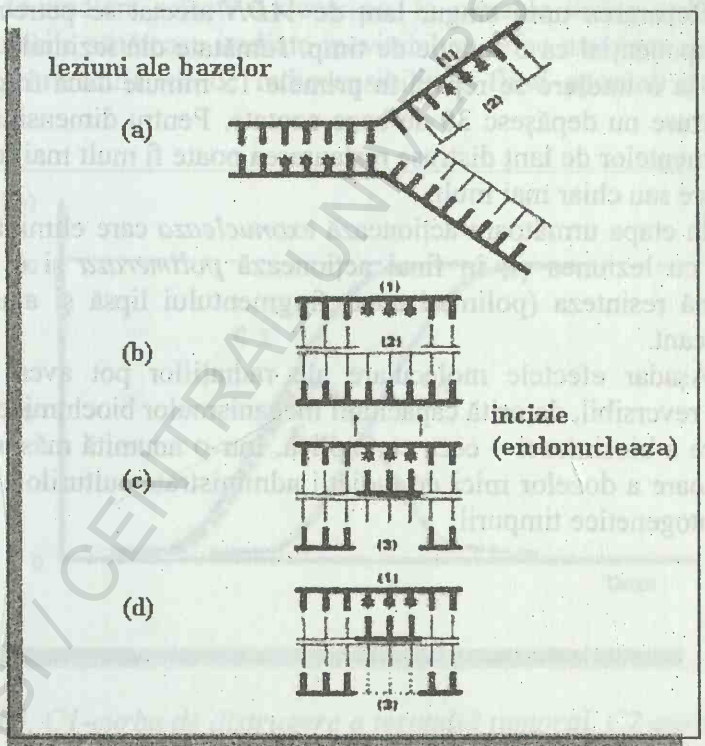


Figura 62. Repararea leziunilor moleculei de ADN (după Tubiana et al.)

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

la organismele superioare (animale şi plante). Este principalul mecanism de restaurare care poate repara leziunile de pe un singur lanţ şi care acţionează în moleculele care nu sunt în faza de replicare. O leziune a unui lanţ de *ADN* este recunoscută, extrasă, iar segmentul respectiv este resintetizat folosind ca tipar un lanţ de *ADN* complementar. Diferitele stadii ale restaurării implică controlul exercitat de diferite enzime.

Astfel, pentru înlăturarea unor baze azotate afectate de radiaţii acţionează *glicoliaza*, o enzimă care rupe legăturile bazei respective cu molecula de dezoxiriboză (molecula glucidică specifică *ADN* -ului). Apoi acţionează *endonucleaza* care rupe legătura bazei cu lanţul fosfoglucidic.

Repararea unui singur lanţ de *ADN* afectat se petrece rapid dar scade exponenţial ca o funcţie de timp. Jumătate din leziunile de acest fel produse la o iradiere se repară în primele 15 minute dacă fragmentele de lanţ distruse nu depăşesc 30 de baze azotate. Pentru dimensiuni mai mari ale fragmentelor de lanţ distruse restaurarea poate fi mult mai lentă, durând câteva ore sau chiar mai mult.

În etapa următoare acţionează *exonucleaza* care elimină segmentul de lanţ cu leziunea şi, în final acţionează *polimeraza* şi o *ligază* care determină resinteza (polimerizarea) fragmentului lipsă şi ataşarea lui la locul vacant.

Aşadar efectele moleculare ale radiaţiilor pot avea, parţial, un caracter reversibil, datorită capacităţii mecanismelor biochimice celulare de stimulare a biosintezei – ceea ce explică, într-o anumită măsură, influenţa stimulatoare a dozelor mici de radiaţii administrate culturilor de plante în stadii ontogenetice timpurii.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Iradierea fracţionată

Iradierea selectivă bazată pe considerente geometrice nu reuşeşte să protejeze îndeajuns ţesuturile sănătoase din jurul tumorii. Suplimentar se recurge la iradierea fracţionată.

Administrarea dozei de radiaţii necesare distrugerii volumului calculat al unei tumori se face după un protocol de iradiere care cuprinde mai multe şedinţe de expunere la doze egale dar sensibil mai mici decât doza totală calculată. Procedeul iradierii fracţionate reprezintă în fapt o modalitate de iradiere selectivă deoarece, în pauzele dintre şedinţele de iradiere ţesuturile sănătoase iradiate inevitabil se refac mai bine decât cele tumorale – parametrii lor de radiosensibilitate fiind apopiaţi dar totuşi diferiţi.

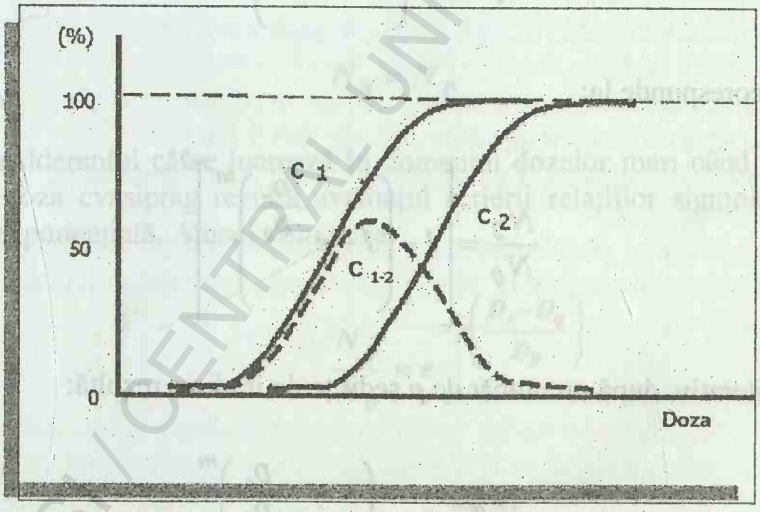


Figura 63. C1-curba de distrugere a ţesutului tumoral. C2-curba de distrugere a ţesutului sănătos. C1-2-curba de distrugere celulară relativă

Deducerea relaţiei cantitative dintre doza aplicată într-o şedinţă de iradiere, numărul şedinţelor de iradiere şi doza unică ce ar conduce la acelaşi efect

(doza teoretică) se poate face pornind de la relația efect-doză de tip sigmoidal – caracteristică celulelor eucariote - în modelul o singură țintă-mai multe lovituri. Astfel, proporția de supraviețuire, după o primă ședință de iradiere cu doza ***Ds***, va fi:

$$\frac{N_1}{N_0} = 1 - \left(1 - e^{-\frac{D_s}{D_0}}\right)^m \tag{202}$$

în care D_0 este radiorezistența iar m este numărul de lovituri necesare distrugerii țintei. După următoare ședință de iradiere vom avea:

$$\frac{N_2}{N_1} = 1 - \left(1 - e^{-\frac{D_s}{D_0}}\right)^m \tag{203}$$

ceea ce corespunde la:

$$\frac{N_2}{N_0} = \left[1 - \left(1 - e^{-\frac{D_s}{D_0}}\right)^m\right]^2 \tag{204}$$

În mod iterativ, după un număr de p ședințe de iradiere rezultă:

$$\frac{N_p}{N_{p-1}} = 1 - \left(1 - e^{-\frac{D_s}{D_0}}\right)^m \tag{205}$$

respectiv:

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$\frac{N_p}{N_0} = \left[1 - \left(1 - e^{-\frac{D_s}{D_0}}\right)^m\right]^p \tag{206}$$

Condiția care se cere îndeplinită este ca această proporție de supraviețuire să fie egală cu cea de la iradierea unică cu doza calculată teoretic:

$$\frac{N_u}{N_0} = 1 - \left(1 - e^{-\frac{D_u}{D_0}}\right)^m \tag{207}$$

adică:

$$N_u = N_p \tag{208}$$

Din considerentul că se lucrează în domeniul dozelor mari când se poate utiliza doza cvasiprag rezultă avantajul scrierii relațiilor sigmoidale sub formă exponențială. Atunci vom avea:

$$\frac{N_p}{N_0} \approx e^{-p\left(\frac{D_s - D_q}{D_0}\right)} \tag{209}$$

şi:

$$\frac{N_u}{N_0} \approx e^{-\left(\frac{D_u - D_q}{D_0}\right)} \tag{210}$$

De aici rezultă relația:

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$D_u - D_q = p(D_s - D_q) \qquad (211)$$

Aşadar, suma celor ***p*** doze ***Ds*** este mai mare decât doza unică ***Du*** însă avantajele administrării în regim fracţionat sunt incontestabile.

Eforturile medicilor radiologi şi ai fizicienilor medicali în vederea eficientizării tratamentelor radioterapeutice, îndeosebi în vederea protecţiei pacientului simultan cu distrugerea ţesutului malign, se corelează cu cele ale biochimiştilor în scopul utilizării adecvate a unor adjuvante farmaceutice pentru modificarea radiosensibilităţii celulare. Aşadar, pe lângă protocoalele de iradiere fracţionată şi selectivă se poate recurge la radiosensibilizatori şi radioprotectori ghidaţi corespunzător la organele şi ţesuturile implicate în rdioterapie.

Regulile de aur ale iradierii fracţionate, aşa cum au fost formulate de Fowler şi Whiters, afirmă că :

1. doza totală administrată nu va fi mai mare decât poate tolera un ţesut cu răspuns târziu;
2. se vor aplica cât mai multe şedinţe de iradiere astfel ca doza per şedinţă să fie mult sub 2Gy (practic sub 1 Gy);
3. trebuie menţinută o pauză de cel puţin 6 ore (preferabil mai mult) între şedinţe;
4. timpul total de tratament (de administrare a dozei totale) pentru un ţesut cu răspuns acut să fie cât de scurt permite toleranţa acestui ţesut.

Cei patru « R » ai radioterapiei

Pentru punctarea factorilor ce influenţează iradierea fracţionată trebuie avute în vedere principalele fenomene care intră în concurenţă cu acţiunea radiaţiilor: « cei patru « R » ai radioterapiei » care sunt: repararea leziunilor, repopularea ţesuturilor, redistribuirea efectelor radiaţiilor în ţesuturi, reoxigenarea ţesuturilor.

Factorii ce influenţează iradierea fracţionată pot fi asociaţi cu cei patru « R » astfel:

a. ***repararea*** leziunilor este influenţată de: mărimea dozei per şedinţă de iradiere, mărimea dozei minime uzuale, intervalul de timp dintre

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

şedinţe (sau timpul de reparare a 50% din leziuni), inerţia răspunsului ţesuturilor faţă de acţiunea radiaţiilor (ţesuturile care răspund mai repede au capacitate de reparare mai mare decât majoritatea celor care răspund mai târziu la acţiunea radiaţiilor);

b. ***repopularea*** ţesutului iradiat este în ansamblu dependentă de durata de timp la care se face referire precum şi de inerţia ţesuturilor faţă de acţiunea radiaţiilor;
c. ***redistribuirea*** efectelor radiaţiilor în ţesuturi depinde de mărimea dozei şi durata pauzei precum şi de capacitatea de diviziune a ţesuturilor (fiind un fenomen specific ţesuturilor proliferative);
d. ***reoxigenarea*** este dependentă de timp şi de durata pauzei dintre şedinţele de iradiere, este specifică tumorilor şi adesea variază mult de la o tumoră la alta (atât în amploare cât şi în frecvenţă).

Fiecare protocol de iradiere este, în mod concret stabilit şi în funcţie de posibilităţile tehnice existente în clinică dar şi de starea fiziologică a pacientului inclus în programul de tratament.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Activarea ţesuturilor prin bombardament cu neutroni

Activarea ţesuturilor prin bombardament cu neutroni presupune o reacţie de captură neutronică prin care un izotop stabil din componenţa ţesutului studiat trece într-un izotop instabil, gamma radioactiv. Procedeul permite determinarea concentraţiei izotopului stabil din ţesutul cercetat pe baza rezultatelor măsurătorilor radioactivităţii induse prin bombardament cu neutroni lenţi.

Procesul de interacţiune se poate descrie schematic astfel :

$$ {}_0^1 n + {}^q X \rightarrow {}^{q+1} X^* \rightarrow {}^{q+1} X + h\nu \qquad (212) $$

unde X reprezintă izotopul stabil iar X^* este izotopul instabil, gamma radioactiv. Ecuaţia care descrie dinamica concentraţiei de atomi radioactivaţi prezintă, în membrul drept, doi termeni ce corespund celor două procese concurente, producerea de izotop radioactiv şi scăderea concentraţiei sale prin procesul de dezintegrare gamma. Termenul pozitiv este proporţional cu fluxul de neutroni, cu concentraţia iniţială de atomi din izotopul stabil şi cu secţiunea eficace integrală a procesului de captură neutronică. Termenul negativ derivă din legea dezintegrării radioactive, fiind dat de concentraţia de izotop radioactiv încă nedezintegrat la un moment dat şi de constanta dezintegrării radioactive.

$$ \frac{dN(t)^*}{dt} = fN\sigma - \lambda N(t)^* \qquad (213). $$

Integrarea acestei ecuaţii diferenţiale de ordinul întâi se poate face considerând mai întâi ecuaţia omogenă:

$$ \frac{dN^*(t)}{dt} + \lambda N^*(t) = 0 \qquad (214) $$

Ecuația caracteristică atașată :

$$r^2 + \lambda r = 0 \tag{215}$$

are soluțiile:

$$r_1 = 0 \text{ şi } r_2 = -\lambda \tag{216}$$

astfel că ecuația inițială admite soluții de forma:

$$N^*(t) = A\,exp(-r_1 t) + B\,exp(-r_2 t) \tag{217}.$$

Constantele A şi B rezultă din condiția ca soluția de mai sus să verifice ecuația neomogenă inițială precum şi din condițiile inițiale:

$$N^*(0) = 0 \tag{218}.$$

Într-adevăr, se obține imediat că:

$$A = \frac{fN\sigma}{\lambda} \tag{219}$$

şi:

$$B = -A = -\frac{fN\sigma}{\lambda} \tag{220}.$$

Se obține dependența de timp a concentrației de izotop radioactivat prin bombardament cu neutroni de forma:

$$N^*(t) = \frac{fN\sigma}{\lambda}\left(1 - e^{-\lambda t}\right) \tag{221}.$$

Se observă că, pentru un timp suficient de îndelungat avem:

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

$$\lim_{t\to\infty} N^*(t) = \frac{fN\sigma}{\lambda} \qquad (222)$$

adică se obţine concentraţia de saturaţie posibilă pentru un anumit ţesut în condiţiile stabilite de bombardament :

$$N^*(t) = N^*_{sat}\left(1 - e^{-\lambda t}\right) \qquad (223).$$

Reprezentarea grafică arată, corespunzător, o creştere lentă urmată de o accelerare şi de o saturare finală.

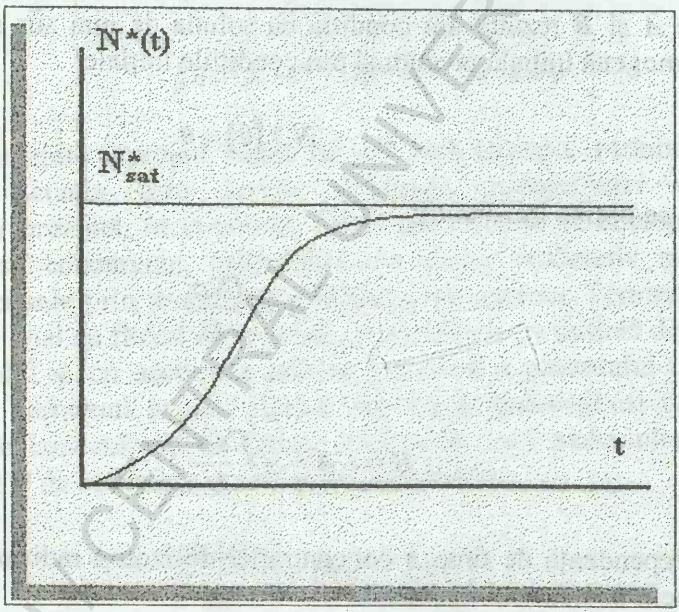


Figura 64. Procesul de saturaţie la activarea prin bombardament cu neutroni

Măsurătorile asupra nivelului emisiei de radiaţii gamma se efectuează după încetarea bombardamentului (pentru t'>θ) când, din cele două fenomene

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

concurente existente pe durata θ, rămâne doar cel de dezintegrare gamma radioactivă. Activitatea înregistrată de un sistem de detecție va fi:

$$A^*(t') = N^*(t')\lambda \tag{224}$$

unde:

$$N^*(t') = N(\theta)exp(-\lambda t') \tag{225}$$

astfel că:

$$A^*(t') = fN\sigma[1 - exp(-\lambda\theta)]exp(-\lambda t') \tag{226}$$

sau, dacă activitatea de saturație este:

$$A^*_{sat} = fN\sigma \tag{227}$$

atunci relația de calculare a concentrației pe care o are, în țesutul investigat, izotopului stabil este:

$$A^*(t') = A^*_{sat}\ exp(-\lambda t') \tag{228}.$$

Evident că activitatea de saturație care depinde direct de N nu este efectiv atinsă pe durata experimentului astfel că, determinarea lui N se poate face numai implicit din măsurători ale lui $A^*(t')$. Precizia cu care se determină masa lui X cunoscându-i concentrația N este de 10^{-8} g (față de 10^{-6} care este precizia măsurătorilor spectrale – nu întotdeauna accesibile pentru orice fel de probă şi nu întotdeauna adecvate mai ales în cazul cantităților foarte mici). Dacă masa care se cere determinată este m, atunci, cunoscând masa molara, M şi volumul probei, putem scrie:

$$m = \frac{MNV}{N_A} \tag{229}$$

BCU "I. CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

unde N este dat de relația:

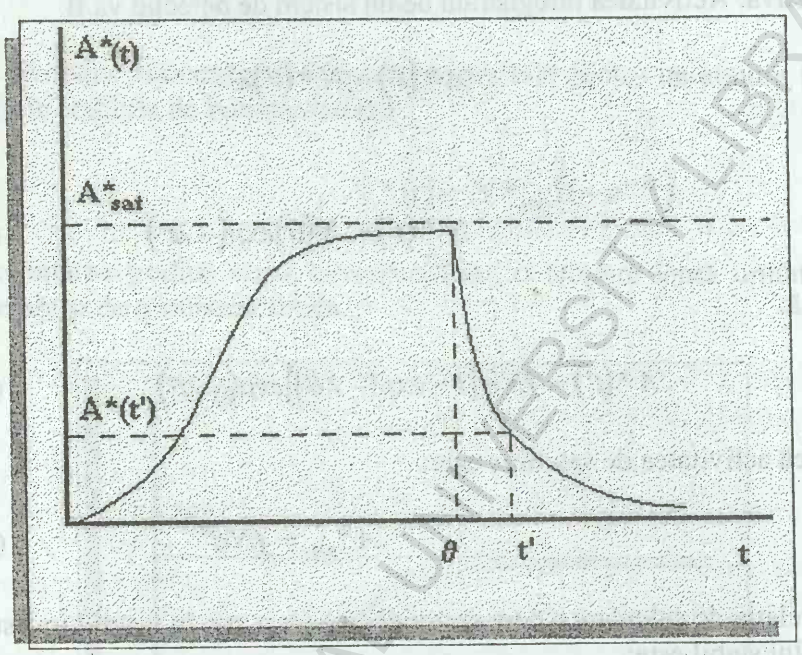


Figura 65. Variația activității în timpul și după încetarea bombardamentului cu neutroni

$$N = \frac{A^*(t')}{f\sigma\left[1-exp(-\lambda\theta)\right]exp(-\lambda t')} \qquad (230).$$

iar N_A este numărul lui Avogadro.

Așadar, se determină $A^*(t')$ pentru f, θ și t' stabiliți prin protocolul de iradiere, se măsoară V și se iau din tabele valorile lui M, λ și σ.

Procedeul s-a dovedit util în multe cazuri, precizia să relativ mare recomanâdu-l pentru determinarea unor elemente aflate în țesuturi în cantități relativ mici.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Efectele radiaţiilor ultraviolete asupra materiei vii

Aceste radiaţii electromagnetice sunt mai puţin energetice decât radiaţiile ionizante şi, se consideră că, spre deosebire de acelea, nu sunt caracterizate prin capacitatea de ionizare. Efectele lor biologice nu sunt însă deloc nesemnificative, din contra, adesea reprezintă cauzele unor malformaţii genetice sau ale cancerizărilor. Energiile cuantelor de radiaţii sunt mai mici de 10 eV.

Principala sursă naturală de radiaţii ultraviolete o reprezintă emisiile solare iar principalul factor modulator al fluxurilor de radiaţii care ajung la nivelul biosferei îl reprezintă atmosfera - straturile de ozon din păturile exterioare ale atmosferei absorbind puternic aceste radiaţii.

Spre deosebire de radiaţiile ionizante, radiaţiile ultraviolete nu au efecte notabile asupra apei, apa neavând, practic absorbţie la lungimi de undă de peste 185 nm.

Dintre constituienţii materiei vii numai compuşii organici nesaturaţi sunt absorbanţi ai radiaţiilor ultraviolete. Dintre aceştia cei mai importanţi sunt cei care conţin legături duble conjugate, cum sunt inelele benzenice şi inelele de tipul inelului benzenic dar conţind 1-2 atomi de azot, capabile de absorbţii semnificative ale radiaţiilor din ultravioletul îndepărtat precum şi structurile porfirinice (hemul din hemoglobină este exemplul cel mai des invocat) şi unii steroizi care absorb în ultravioletul apropiat. În cele ce urmează sunt prezentate câteva aspecte mai importante privind acţiunea radiaţiilor ultraviolete asupra aminoacizilor şi proteinelor, acizilor nucleici precum şi asupra unor pigmenţi cu importanţă biologică fundamentală cum sunt rodopsina, fitocromul, clorofilele.

Absorbţia radiaţiilor ultraviolet în moleculele proteinelor

Dintre resturile de aminoacizi care se regăsesc în constituţia proteinelor, cele cu rol de cromofor în raport cu absorbţia radiaţiilor din domeniul ultraviolet sunt triptofanul şi tirozina, care se caracterizează prin spectre electronice de absorbţie cu maxime situate la lungimi de undă peste

250 nm, precum şi cistina şi cisteina. Pe de altă parte, maxime de absorbţie sub 240 nm prezintă şi legăturile peptidice (CONH) dintre resturile de aminoacizi, care, fiind în număr mare, au absorbţii cu intensitate semnificativă la nivelul unei molecule proteice.

Din datele spectrofotometriei de absorbţie rezultă că legarea aminoacizilor în molecule proteice nu presupune interacţiuni puternice, deoarece spectrele unui amestec de molecule de aminoacizi nu diferă semnificativ de cel al structurii proteice pe care aceştia o alcătuiesc.

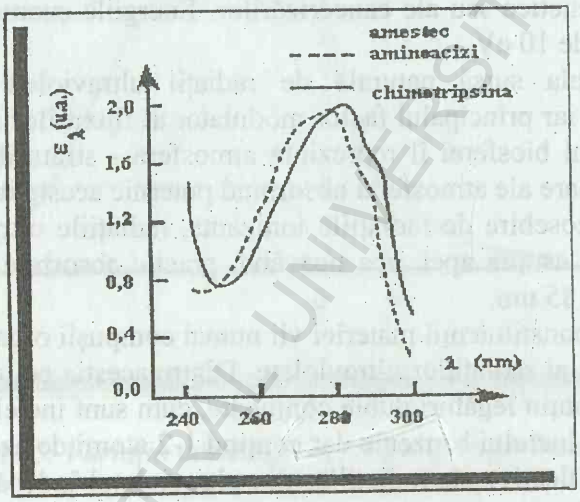


Figura 66. Spectrul de absorbţie al chimotripsinei în comparaţie cu cel al amestecului de aminoacizi componenţi (Gremy şi Perrin)

Ce se întâmplă cu stabilitatea moleculelor proteice în urma absorbţiilor unor radiaţii ultraviolete? Cel mai adesea, în urma expunerii la radiaţiile ultraviolete, structurile lor secundare, terţiare etc. sunt destabilizate astfel că moleculele proteice cu activitate enzimatică sunt degradate, pierzându-şi rolul de biocatalizator al reacţiilor biochimice. Grupările de atomi care sunt direct implicate în acest fenomen sunt legăturile disulfurice din resturile de aminoacizi sulfuraţi, cistina şi cisteina. De altfel şi randamentul cuantic al efectului radiaţiilor ultraviolete asupra unei enzime este proporţional cu numărul de resturi cistinice din molecula enzimei.

Acțiunea radiațiilor asupra acizilor nucleici

Spre deosebire de proteine la acizii nucleici avem doar o structură primară şi una secundară. Prin absorbţia unor cuante de radiaţii ultraviolete structura primară se poate altera din cauza modificărilor pe care le suferă bazele purinice (adenina şi guanina) şi pirimidinice (timina şi citozina). În figura alăturată se vede că aceste baze, ca şi uracilul, care, în ARN înlocuieşte timina din ADN, au maximele spectrelor electronice de absorbţie între 240 nm şi 280 nm. Dacă se compară spectrul de absorbţie din ultraviolet al ADN-ului cu cel al unui amestec compus din baze azotate care intră în molecula sa, spre deosebire de cazul proteinelor, se constată că intensitatea din maximul benzii de absorbţie a moleculei de ADN este inferioară celei din spectrul amestecului de baze azotate - indiciu asupra interacţiunii puternice dintre acestea.

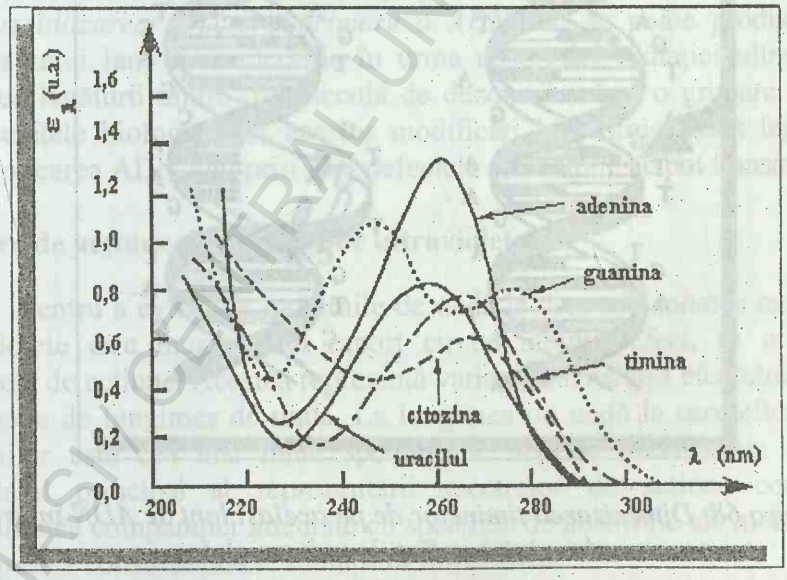


Figura 67. Spectrele electronice de absorbţie în ultraviolet ale bazelor azotate (modificat după Gremy şi Perrin)

Efectele radiațiilor ultraviolete absorbite în moleculele acizilor nucleici sunt datorate modificărilor ce apar la nivelul timinei și citozinei (în ADN) respectiv al uracilului și citozinei (în ARN).

a) Hidratarea pirimidinelor

Prin cuplarea unei molecule de apă la nivelul unuia din atomii de carbon, citozina devine citozină hidratată și poate reveni la forma inițială sub acțiunea căldurii sau a unui acid:

$$Citozină + H_2O \underset{T,acid}{\overset{UV}{\rightleftharpoons}} Citozină\text{-}OH \qquad (231).$$

O consecință a a cestui fapt poate fi ruperea unor legături de hidrogen, responsabile de structura secundară a moleculei de ADN.

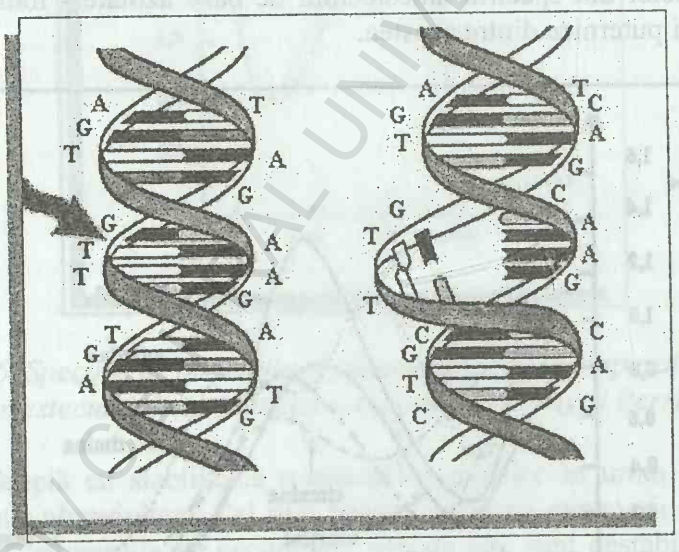


Figura 68. Dimerizarea timinelor de pe același lanț de ADN în urma absorbției radiațiilor ultraviolete

b) *Dimerizarea timinei* este un efect mai important care are, deasemenea, caracter reversibil:

$$Timină \underset{UV}{\overset{UV}{\rightleftarrows}} Timină\text{-}timină \qquad (232).$$

Se vede că reacția este determinată în ambele sensuri de prezența radiațiilor ultraviolet, echilibrul fiind dat de lungimea de undă, de exemplu, pentru $\lambda = 280nm$ există 60% dimeri şi 40% monomeri, în timp ce pentru $\lambda = 240nm$ există 20% dimeri şi 80% monomeri.

Dacă timina este în structura moleculei de ADN atunci este considerabil mai mare proporția de timine dimerizate aflate pe același lanț de nucleotide decât pe lanțuri vecine.

c) *Dezorganizarea legăturilor de hidrogen* apare ca o consecință a primelor două efecte. Ca urmare a dimerizărilor timinelor de pe același lanț se pot rupe legăturile de hidrogen din dreptul timinelor respective.

Dimerizarea timinelor de pe lanțuri vecine prin formare de legături covalente poate duce la ruperea altor legături de hidrogen (mai slabe ca legăturile covalente) de la nivelul cuplajelor timină -adenină.

d) *Destabilizarea structurii primare a ADN-ului* se poate produce prin ruperea unui lanț de nucleotide în urma absorbției radiației ultraviolete (ruperea legăturii dintre o moleculă de dezoxiriboză şi o grupare fosfat). Consecințele biologice ale acestor modificări biochimice sunt legate de autoreplicarea ADN-ului prin care defectele structurale se pot transmite.

Spectre de acțiune ale radiațiilor ultraviolete

Pentru a evidenția lungimile de undă la care eficacitatea radiațiilor ultraviolete este maximă, în raport cu un anumit efect, se utilizează spectrele de acțiune. Acestea reprezintă variația intensității efectului studiat în funcție de lungimea de undă. La lungimea de undă la care eficacitatea radiațiilor este cea mai mare spectrul de acțiune prezintă un maxim. Avantajul principal al reprezentării spectrelor de acțiune constă în posibilitatea comparației imediate cu spectrele de absorbție ale moleculelor presupuse a constitui țintele radiațiilor ultraviolete.

Spectrele de acțiune ale eritemului şi pigmentării tegumentului uman sunt discutate, ca exemplu, în cele ce urmează. Prin eritem se înțelege efectul expunerii la radiația solară (în care ultravioletele sunt

sensibil reprezentate) asupra pielii, efect care debutează cu înroşirea pielii (care poate fi şi singura formă de manifestare dacă expunerea nu este de durată mare) dar poate să conducă în fazele următoare la apariţia flictenelor şi a pigmentării. Este adesea un semnal de alarmă referitor la durata expunerii la radiaţia solară. Deşi este destul de dificil de trasat un astfel de spectru, totuşi s-a evienţiat clar că el prezintă două maxime apropiate distincte, unul la 295 nm şi altul la 245 nm (separate printr-un minim la 280 nm). Cromoforii (sau ţintele radiaţiilor ultraviolete) par să fie fosfolipidele, mai ales cele din membranele organitelor celulare. De exemplu sunt afectaţi lizozomii din membranele celulelor epidermale (bogaţi în fosfataze acide) ceea ce se pune în legătură cu hipercheratinozele care pot succede unei expuneri de durată considerabilă.

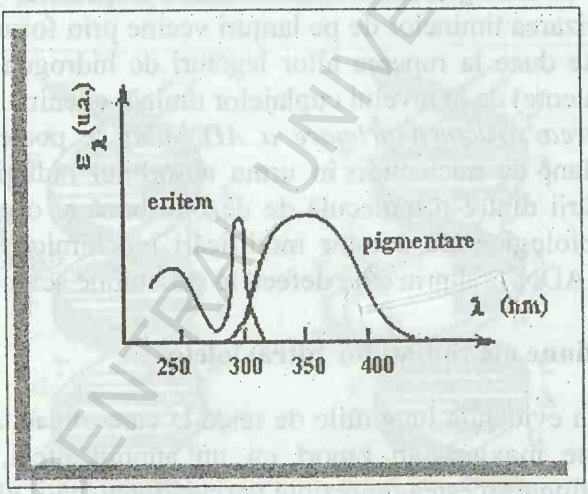


Figura 69. Spectrele de acţiune ale eritemului şi pigmentării(modificat după Gremy şi Perrin)

Celălalt efect remarcabil al ultravioletelor asupra pielii este pigmentarea – de fapt un mecanism de protecţie foarte eficace contra pătrunderii acestor radiaţii în organism.

Spectrul de acţiune este larg, întinzându-se între 300 şi 420 nm, cu un maxim unic la circa 350 nm. Este legat în primul rând de melanină, care

este secretată de melanocite - celule de origine neuronală, din punct de vedere embriologic. Ca şi neuronii aceste celule specializate ale pielii sunt prevăzute cu dendrite prin intermediul cărora injectează melanina în celelalte celule ale tegumentului. Melanina este un derivat de oxidare a tirozinei (proces presupus a fi legat de inhibarea tirozinazei). Pigmentarea dată de secreţia de melanină este intensă şi tardivă, fiind legată în principal de lungimile de undă mari ale spectrului ultraviolet. În zona de suprapunere a celor două spectre de acţiune avem de-a face cu un alt fenomen molecular. Un leucoderivat al melaninei, prezent întotdeauna, în cantitate mai mare sau mai mică în piele, este supus procesului de oxidare după absorbţia radiaţiilor ultraviolete cu lungimi de undă în jur de 300 nm (mai mici decât în cazul precedent). Ca urmare apare o pigmentare de mică intensitate şi precoce.

Spectrul de acţiune al efectului bactericid al radiaţiilor ultraviolete (în speţă efectul letal asupra microorganismului *E. coli*) este discutat mai jos împreună cu cel al efectului de fotoprotecţie.

Efectul de hipercheratinoză

Spre deosebire de dermitele cauzate de fotosensibilizare, eritemul şi pigmentarea sunt considerate modificări ce apar ca reacţii de reglare şi integrare, de protecţie faţă de acţiunea radiaţiilor ultraviolete. În aceeaşi categorie se înscriu hipercheratinozele, adică acele fenomene de proliferare accentuată a celulelor epiteliale. În consecinţă stratul cornos se îngroaşă, reuşind astfel să absoarbă până la 50% din energia radiaţiilor ultraviolete. Combinaţiile de bioelemente cu mare putere de absorbţie a energiilor radiaţiilor ultraviolete se consideră a fi, pe de o parte, bazele purinice şi pirimidinice din acizii nucleici iar, pe de altă parte, acidul uroconic (care trece din forma trans în forma cis). Aceste modificări (reacţii de integrare, reglare şi protecţie) apar pentru expuneri pe intervale de timp de până la 30 de minute, cu repetare pe parcursul mai multor zile.

Îmbătrânirea prematură a pielii şi cancerizarea sunt considerate modificări patologice ireversibile. Ele apar în anumite cazuri, după expuneri repetate, la radiaţiile ultraviolete intense şi pe durata unui număr relativ mare de zile. Cancerizarea pielii constatându-se în 91% din cazuri la

nivelul zonelor descoperite (fără protecție) atribuirea la efectul radiațiilor ultraviolete fiind indiscutabilă. Uneori este atins nu numai epidermul ci chiar şi dermul dar mult mai rar. Se consideră că țintele (cromoforii) responsabile de acest efect sunt acizii nucleici. Radiația cea mai „eficientă" este situată la circa 300 nm (maximul spectrului de acțiune). Situațiile în care omul este expus unui pericol crescut sunt legate de un mediu exterior puternic reflectant: plajă, deşert, zăpadă. La altitudini mari radiațiile ultraviolete cu lungimi de undă mai mici (cu energii mai mari) sunt prezente în cantitate mai mare. Apa şi vegetația sunt reflectanți mediocri ai radiațiilor ultraviolete. Nu există norme clare (doze minime admise) de protecție contra radiațiilor ultraviolete (cea mai bună protecție este evitarea expunerii sau expunerea în mod progresiv pentru a favoriza pigmentarea care duce la absorbirea radiațiilor ultraviolete). Deasemenea, nu trebuie uitate ecranele convenabile, adecvate: ochelari (sticla obişnuită absoarbe radiațiile din ultravioletul îndepărtat dar există sticle speciale care conțin absorbanți şi pentru ultravioletul apropiat), utilizarea de substanțe ecranante, care sunt în principal de trei feluri:

-bazate pe molecule ca acidul para amino-benzoic ce absorb radiațiile ultraviolete între 290 şi 315 nm;

-bazate pe fenzofenone ce absorb toate radiațiile ultraviolete;

-bazate pe oxid de zinc sau de titan ce asigură o protecție totală a unui tegument sensibil.

Efectele oculare sunt cauzate de privirea directă spre sursele puternice de radiații ultraviolete. Se manifestă sub forma „şocului luminos" ce poate determina o cecitate definitivă sau temporală.

Activarea bacteriofagilor

Materialul genetic din constituția unor bacterii conține informațiile necesare autofabricării unui virus care se poate dezvolta în celula bacteriană pe baza consumării componentelor celulare – virus bacteriofag. Porțiunea respectivă de ADN /ARN din zestrea genetică a bacteriei poate fi activată în mod aleator, din diverse cauze, la un număr infim de celule bacteriene, care, sunt fagocitate de virusul ce se dezvoltă în interiorul lor şi sunt distruse în final prin fenomenul de bacterioliză. Activarea virusului

bacteriofag poate lua un aspect sistematic sub acțiunea radiațiilor ultraviolete de foarte slabă intensitate capabile să mărească proporția celulelor fagocitate de la 10^{-10} la 10^{-2}.

Cercetările asupra acestor virusuri lisogene vor putea duce la precizarea mecanismelor moleculare prin care acțiunea radiațiilor ultraviolete determină activarea informației genetice care controlează dezvoltarea virusului bacteriofag.

Fotosensibilizarea; fotoprotecția; fotorestaurarea

S-a remarcat faptul că în timpul expunerii la radiații ultraviolete pragul de la care se manifestă eritemul este considerabil mai scăzut după ingerarea unor medicamente (chinina, insulina etc.) sau după contactul cu anumite ierburi din flora spontană. Avem de-a face cu fenomenul de fotosensibilizare. Creşterea neaşteptată a sensibilității la radiațiile ultraviolete poate fi cauza unor accidente somatice, mai ales poate apărea dermatita slabă pe acele porțiuni ale pielii care au fost în contact direct cu ierburile purtătoare de substanțe sensibilizatoare. La persoanele care suferă de anumite maladii – porfiriile – expunerea solară devine agresivă din cauza porfirinei.

Amintim că, în radioterapie, se folosesc unele substanțe radiosensibilizatoare, ghidate la organul sau țesutul care prezintă tumora malignă, pentru a creşte eficiența tratamentelor cu radiații ionizante.

Spre deosebire de fenomenul de fotosensibilizare, prin fenomenul de fotoprotecție se înțelege protejarea contra efectelor radiațiilor ultraviolete prin expunerea la radiații optice din domenii cu lungimi de undă mai mici. Aşadar este vorba de influența condițiilor ambientale asupra efectelor radiațiilor ultraviolete. Expunerea la radiații din domeniul albastru sau chiar din ultravioletul apropiat poate avea influențe diferite în funcție de momentul expunerii: înainte, în timpul sau după acțiunea radiațiilor ultraviolete. Dacă expunerea la radiații din domeniul albastru se face înainte de iradierea cu ultraviolete atunci avem de-a face cu fotoprotecția.

Pentru a avea o estimare cantitativă a efectului de protecție contra iradierii se defineşte factorul de modificare a dozei, FMD:

FMD=doza necesară obținerii unui efect dat/doza necesară aceluiaşi efect în prezența factorului modificator

Modificatorul poate fi nu numai de natura electromagnetică ci şi de natură chimică iar, pe de alta parte, ***FMD*** poate ilustra influența corelată a mai multor factori.

Când modificatorul determină o scădere a dozei pentru un efect dat sau o diminuare a răspnsului la o doză dată atunci el are un efect protector iar ***FMD*** <1.

Fotoprotecția este rezultatul expunerii la radiații cu lungime de undă mai mare decât radiațiile față de care se intenționează protecția, constând în diminuarea sensibilității celulelor față de acțiunea radiațiilor.

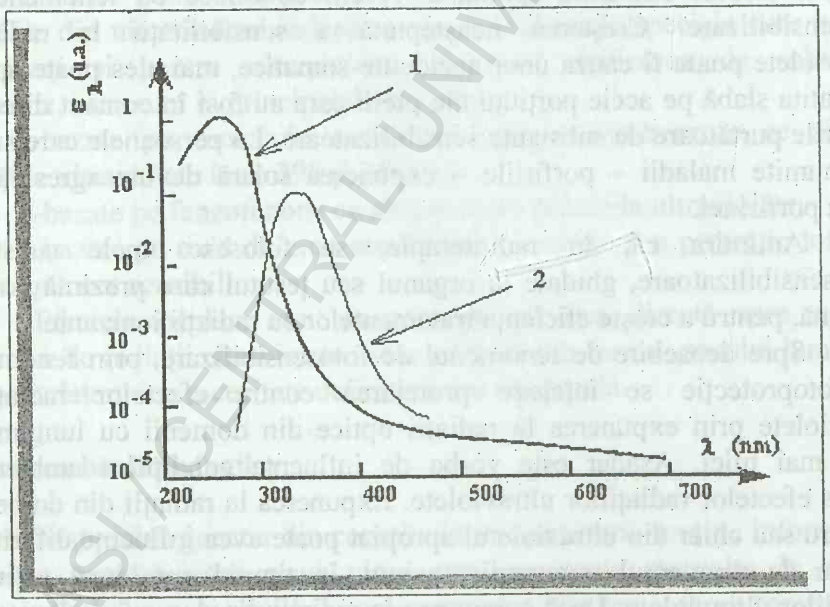


Figura 70. Spectrele de acțiune la efectul de fotoprotecție.1-Spectrul de acțiune al efectului letal la E. coli. 2- Spectrul de acțiune la efectul fotoprotector (modificat după Gremy şi Perrin)

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Astfel protecția contra radiațiilor ultraviolete îndepărtate – a căror țintă sunt acizii nucleici – se poate realiza prin pre-expunere la radiații din ultravioletul apropiat sau din domeniul albastru.

De exemplu efectul letal asupra bacteriei *E. coli* are un spectru de acțiune cu un maxim în ultravioletul îndepărtat (la circa 240 nm). Acest maxim este pus în legătură cu afectarea acizilor nucleici sub acțiunea acestor radiații, deoarece spectrele de absorbție ale acestor acizi prezintă un maxim în acest domeniu al radiațiilor ultraviolete. Faptul că spectrul de acțiune al efectului bactericid se întinde mult în vizibil, deși la intensități considerabil mai mici, sugerează faptul că mai există și alți cromofori ai acestui efect.

Fenomenul de fotoprotecție se observă după iradierea cu ultraviolete din banda de 340 nm – practic la limita cu vizibilul; altfel spus, spectrul de acțiune al efectului de fotoprotecție are un maxim deplasat spre lungimi de undă mai mari. S-a observat, deasemenea că și spectrul de acțiune al întârzierii mitozei are maximul în aceeași zonă a spectrului. Așadar, fotoprotecția se poate realiza prin întârzierea mitozei – căci celulele cu un ritm de diviziune mai scăzut sunt mai puțin sensibile (similar cu ceea ce stipulează legea Bergoniér Tribondeau în cazul radiațiilor ionizante). S-a formulat ipoteza că cel mai probabil, cromoforul efectului de fotoprotecție ar putea fi coenzima Q sau vitamina K, a căror inactivare prin iradierea cu radiații din banda de la 340 nm ar duce la diminuarea ritmului mitozei printr-o inhibare temporară a respirației celulare.

Fotorestaurarea este un fenomen mai des întâlnit, la mai multe tipuri de celule (dar nu și la mamifere) – este posibil numai dacă materialul biologic iradiat este în „stare umedă" ceea ce nu se cere neapărat în cazul fotoprotecției. Fotoprotecția vizează aspecte legate de acțiunea radiațiilor ultraviolete asupra acizilor nucleci și proteinelor (este vorba de efectele de diminuare a sintezei de acizi nucleici, diminuarea ritmului mitozei, întârzierea mitozei, efectele genetice și chiar efectul letal la microorganisme). Cum absorbția acestor cromofori prezintă maxime la 220-310 nm și în special între 240 și 290 nm (mai multe tipuri de proteine având maximele între aceste lungimi de undă) rezultă că efectele restaurabile sunt cele pentru care spectrele de acțiune prezintă maxime în aceste domenii spectrale.

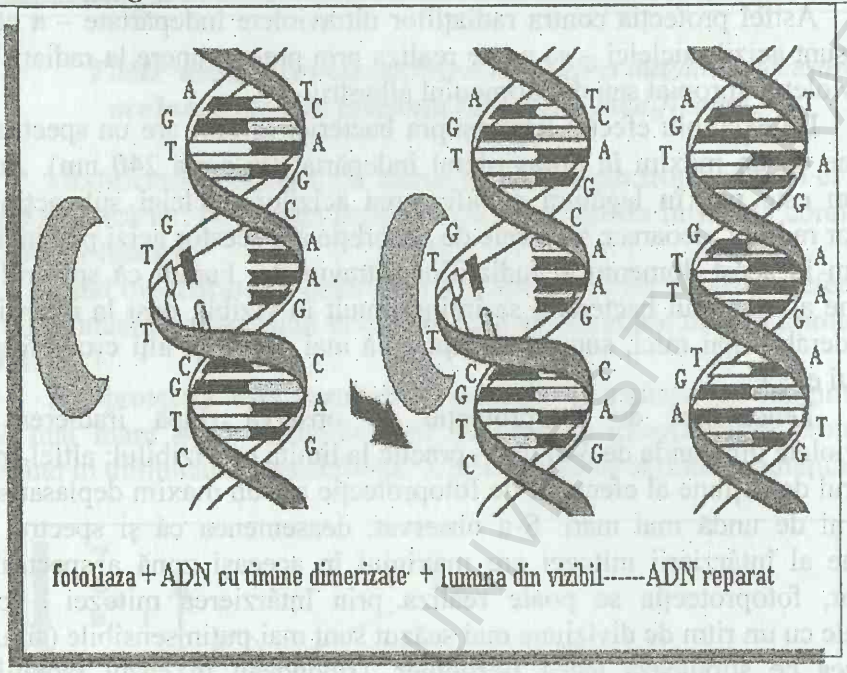


Figura 71. Restaurarea ADN-ului cu timina dimerizată

Radiaţiile care pot restaura aceste efecte au lungimile de undă în două benzi spectrale înguste, corespunzător celor două benzi în care prezintă maxime efectele restaurabile şi anume:

- efectele cauzate de radiaţii cu lungimile de undă între 240 şi 280 nm (ultravioletul îndepartat) pot fi fotorestaurate de radiaţii cu lungimile de undă dintr-o bandă îngustă centrată pe 380 nm (ultravioletul apropiat);
- efectele cauzate de radiaţii cu lungimile de undă între 250 şi 290 nm pot fi fotorestaurate de radiaţii cu lungimile de undă dintr-o bandă îngustă centrată pe 435 nm (albastru).

De aici se poate deduce că este vorba de două mecanisme distincte care duc la fotorestaurare. Având în vedere că fotorestaurarea este şi termosensibilă se poate accepta că este vorba de cromofori enzimatici.

Acţiunea radiaţiilor ultraviolete şi modificările induse în lichidul circulant

S-au observat modificări destul de ample şi, mai ales, foare variate. Iată câteva exemple:

- după o iradiere continuă de 30 de minute se observă:
  1. creşterea uşoară a concentraţiei ionilor de sodiu;
  2. scăderea concentraţiei ionilor de potasiu;
- dacă iradierea se face în doze mai mici şi repetate (în loc de expunere unică) atunci, se observă fenomenul invers:
  1. scade concentraţia ionilor de sodiu;
  2. creşte concentraţia ionilor de potasiu.
- colesterolul prezintă, întotdeauna, uşoare scăderi ale concentraţiei sale în sânge, după iradierea cu ultraviolete;
- numărul hematiilor variază între 100.000 şi 500.000 pe mm^3 şi anume:
  1. scade numărul lor după două zile de expuneri solare;
  2. creşte numărul lor după patru zile de expuneri la radiaţia ultravioletă a soarelui.
- hemoglobina variază între 2 şi 10 % astfel:
  1. creşte în primele 15 zile de expunere solară;
  2. scade după acest interval.
- leucocitele variază între100 şi 2000 pe mm^3.
- limfocitele variază între 2 şi 10%.

Modificări induse de radiaţiile ultraviolete în sistemul nervos central

După o iradiere generală de 30 de minute electroencefalograma prezintă modificări ale ritmurilor alfa, o uşoară amplificare a undelor teta-delta, deci se presupune o participare directă a sistemului nervos central la declanşarea diferitelor mecanisme de reglare în vederea contracarării modificărilor produse de radiaţiile ultraviolete la nivelul învelişului cutanat şi al lichidului circulant.

Hipofiza are o reacție imediată la acțiunea ultraviolete prezentând creșteri ale secreției hormonului corticotrop (ACTH), fapt ce se interpretează ca fiind o reacție de reglare față de modificările induse în țesuturi.

Intensificarea funcției gonadelor și suprarenalelor după iradierea generală de 30 de minute se concretizează în sporirea cu 6-15 mg% față de valorile inițiale a eliminării de hormoni 17 CS (17 corticosteroizi).

Efectul fotochimic al radiațiilor ultraviolete are numeroase aspecte. Reacțiile de sinteză sunt stimulate de acțiunea radiațiilor ultraviolete:

- sinteza histaminei (alergogen) din histidină prin decarboxilare;
- sinteza serotoninei aflate în stare inactivă în unele celule sub acțiunea unor decarboxilaze;
- formarea vitaminelor D2 și D3 din ergosterol și 7-dehidro-colesterol pentru care spectrul de acțiune are un maxim la circa 280 nm.

Apar modificări cromosomiale așa cum s-a depistat la culturi de limfocite extrase din sângele periferic și măduva sternală a subiecților iradiați cu ultraviolete; acestea reprezintă deja efecte induse în profunzime ca urmare a corelațiilor dintre epidermul care absoarbe energia radiațiilor și restul organismului, corelație realizată mai ales prin intermediul lichidului circulant care vascularizează țesuturile periferice.

Se confirmă astfel unele supoziții potrivit cărora radiațiile ultraviolete au jucat un rol important în apariția și evoluția speciilor.

Modificările funcționale se resimt la nivelul:

- sistemului nervos central;
- sistemului cardiocascular;
- sistemului endocrin;
- ficatului și pancreasului.

Efectele radiațiilor ultraviolete și modificările induse asupra aparatului cardiovascular

Aparatul cardiovascular se comportă diferit în raport cu timpul de iradiere și anume:

- după o iradiere de 30 minute scade tensiunea arterială (0,5 - 1,0 mm Hg);
- se răreşte pulsul (cu 4-6 bătăi pe minut) dar, după ce se menţine 7-10 ore, se revine la valorile iniţiale.
- după o iradiere de 60 minute creşte tensiunea arterială (0,5-1,5 mm Hg);
- se accelerează pulsul (cu 7-10 bătăi pe minut) pentru o durată de 1-2 zile după care se reintră în normal.

Modificări la nivelul ficatului şi pancreasului

În urma acţiunii radiaţiilor ultraviolete (iradierea generală) creşte timolul (1-2 uML), conţinutul aldolazei (2-12u), a transaminazelor (2-3 u), apar oscilaţii nesemnificative ale fosfatazei alcaline care se atenuează pe parcursul a 1-2 săptămâni.

Pancreasul conduce la o glicemie crescută în medie cu 10%.

Reacţii fotochimice declanşate de acţiunea radiaţiilor ultraviolete

Principalele tipuri de reacţii menţionate în literatură sunt următoarele.

-reacţii de oxidare în procesul de transformare a amoniacului în compuşi azotaţi (nitrificare);

-descompunerea iodurii de potasiu şi eliberarea iodului;

-eliberarea clorului din substanţe clorigene;

-reacţii de transformare a oxihemoglobinei în methemoglobină;

-reacţii de fotoliză ca în cazul clivării zaharurilor;

-reacţii de sinteză ca polimerizarea aldehidei formice şi transformarea ei în glucide.

S-a observat modificarea indicilor de refracţie şi creşterea de până la patru ori a concentraţiei zaharozei în sucurile extrase din frunze de varză, spanac, salată (după expunerea timp de 10 minute la acţiunea radiaţiilor ultraviolete) ceea ce se presupune a fi efectul eliberării componentelor hidrosolubile din frunze ca urmare a destabilizării parţiale a

biostructurilor celulare (procesul este reversibil – biostructurile afectate se pot reface după încetarea acțiunii radiațiilor ultraviolete).

Emisii de radiații ultraviolete la nivelul țesuturilor vii

După opiniile unor cercetători ca W. Sedlack și F.A. Popp și W. Nagle (menționați de O. Rahn, în unele procese celulare se generează radiații de ultraviolete printr-un mecanism de natura pompajului fotonic de tip laser; acest fenomen se petrece mai ales la nivelul țesuturilor cu activitate mitotică neoplazică exacerbată.

În procesele de oxidare se generează ultraviolete în diferite domenii de valori ale lungimii de undaă

- 2200-2280 Å și 2280-2340 Å în oxidarea acidului pirogalic;
- alte domenii în cazul oxidarii glucozei sub acțiunea MnO_4;
- analog în cazul oxidării serului sangvin de către apa oxigenată.

În procesele de fermentare a zaharurilor se emit ultraviolete de 1910- 1920 Å lungime de undă; 1930-1940 Å; 1950-1960 Å; 2120-2180 Å.

În procesele de clivare a fosfaților se generează ultraviolete cu lungimi de undă de 2010-2020 Å; 2030-2060 Å; 2090-2110 Å; 2120-2130 Å; 2140-2150 Å.

Măsurătorile au arătat că radiațiile ultraviolete mitogenetice sunt emise cu o intensitate de 0,1-1,0 cuante pe secundă și pe cm^2.

Experimentele lui A. Gurvici au evidențiat două emisiuni de ultraviolete – una este cea premitotică absorbită de celulele vecine cu cele emițătoare (s-a observat în cazul celulelor vegetale) în scopul de a indica acestora din urmă producerea unor radiații similare; a doua emisiune de radiații ultraviolete este în legătură cu declanșarea mitozei (materialele biologice pe care s-au făcut cercetările respective au fost rădăcinile de ceapă, culturile de microorganisme de tipul drojdiilor, celule epiteliale).

Culturile de drojdii iradiate din exterior cu radiații ultraviolete (Gurvici, 1968) în fluxuri de 10 cuante/celulă și-au redus la jumătate

perioada de interfază; iradierile interne datorate primei emisiuni de radiaţii ultraviolete au fluxuri 1-5 cuante/celulă şi lungimea de undă de 2500-3800 Å.

Cercetările comparative asupra ţesuturilor sănătoase şi neoplazice au evidenţiat următoarele:

-sângele şi ţesutul nervos sunt surse semnificative şi constante de radiaţii ultraviolete de mică intensitate; utilizarea unor inhibitori ai emisiilor de ultraviolete este urmată de frânarea mitozei celulelor respective astfel că emisia de ultraviolete este pusă în legătură cu activitatea mitotică;

-procesele neoplazice sunt centrele unor „puternice" focare de radiaţii ultraviolete iar, ca răspuns, sângele bolnavilor prezintă inhibitorii specifici.

Cunoaşterea efectelor radiaţiilor ultraviolete poate avea, după cum se pare, implicaţii profunde în biologie şi medicină. Dar efectele biologice ale radiaţiilor electromagnetice se observă şi în cazul lungimilor de undă mari – corespunzător domeniului suboptic al spectrului vizibil.

În ultimul capitol al acestui volum vom aborda, pe scurt problema efectelor biologice ale microundelor.

BCU IAŞI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Efectele biologice ale undelor electromagnetice de mare frecvenţă

Dezvoltarea industrială şi revoluţia tehnologiilor de comunicaţie au condus şi la diversificarea surselor artificiale de radiaţii electromagnetice din mediul în care trăim. Ca urmare fondul atmosferic de radiaţii a dobândit noi dimensiuni dintre care cea de poluant pare să fie din ce în ce mai alarmantă. Principala dificultate în atribuirea caracterului de poluant al radiaţiilor electromagnetice de frecvenţă înaltă este, aparent paradoxal, nivelul mult mai ridicat al emisiilor electromagnetice cumulate ale organismelor vii: emisia umană în benzile de radiofrecvenţă şi microunde (deşi foarte mică la nivelul individului - de ordinul microwaţilor pe centimetru pătrat) fiind de câteva zeci de ori mai intensă decât fondul atmosferic. Dar, până la urmă, indicele crescut de îmbolnăvire şi mortalitate al celor expuşi profesional pare să fie argumentul decisiv.

Surse artificiale de radiaţii de microunde şi radiofrecvenţă

Să trecem în revistă principalele surse de radiaţii electromagnetice legate de problema poluării atmosferei (şi implicit a biosferei) în ordinea răspândirii pe care o au în viaţa cotidiană.

1. Transmiţătoarele de televiziune care operează în banda UHF (0,4-0,8 GHz) la puteri de 30 kW emit o componentă video modulată în amplitudine şi o componentă audio modulată în frecvenţă.
2. Transmiţătoarele staţiilor de bază ale telefoniei celulare care operează în banda de 0,8-0,9GHz conduc la o rată specifică de absorbţie la nivelul capului de 0,3-3 W/kg în funcţie de puterea de intrare la antenă şi de tipul de antenă folosit. Şi, în afară de aceasta, există şi o a doua bandă, cea de 1,8 GHz.
3. Cuptoarele cu microunde (care s-au utilizat pe scară largă înaintea telefoniei celulare) care operează în majoritate pe frecvenţă de 2,45 GHz (dar emit şi diverse armonici) sunt proiectate să nu depăşească o densitate de putere de 1mW/cm^2 la o distanţă de 5 m.
4. Dispozitivele de emisie utilizate în fizioterapie (diatermia cu microunde) care emit pe frecvenţele de 2,45 şi 0,915 GHz la o

densitate de putere de 10-40 mW/cm^2 la distanţa de 5 cm de locul iradiat şi de 10 mW/cm^2 la 30 cm de corpul pacientului iradiat – astfel ca expunerea profesională (a manipulatorului) să nu fie mai mare de 1, 3 mW/cm^2.

5. Radarele pentru controlul traficului aerian operează în impulsuri cu durata de ordinul microsecundelor (nu în undă continuă) la frecvenţe de repetiţie de sute până la mii de pulsuri pe secundă.

Conceptul de genotoxicitate al radiaţiilor

Orice factor care:

- afectează moleculele de *ADN*;
- afectează cromosomii;
- modifică activitatea genetică

este genotoxic; în toate aceste situaţii este vorba tot de acelaşi material-*ADN*-ul. Ca urmare o substanţă *genotoxică* este *mutagenă* (produce mutaţii), *carcinogenă* (generează cancere) şi *teratogenă* (produce malformaţii congenitale). Primele astfel de caracteristici au fost identificate la o serie de clase de compuşi chimici (şi chiar definite în raport cu acestea). În mod similar – dacă factorul este de natură fizică iar nu chimică – i se poate atribui caracterul de a fi genotoxic; de exemplu radiaţiile ionizante sunt de multă vreme cunoscute pentru asftel de efecte dar radiaţiilor electromagnetice li s-a recunoscut relativ recent genotoxicitatea. Etapele sunt următoarele:

- Experimentele de laborator aduc dovada asupra existenţei unui efect.
- Repetarea acestor dovezi în alte laboratoare şi/sau studiile extinse în condiţii controlate aduc confirmarea şi definirea acelui efect.
- Studiile multiple confirmă şi întăresc relaţiile (dependenţele) cauză-efect.
- Odată recunoscute efectele genotoxice ale radiaţiilor se derulează alte proiecte pentru stabilirea măsurilor de protecţie.

Când se poate obţine o dovadă "epidemiologică" (adică un răspuns populaţional) atunci acesta poate fi baza unui set de standarde pentru sănătatea publică, pe cât posibil în baza unei relaţii bine stabilite între cauză şi efect (relaţii efect-doză).

În absența acestei relații, pentru asigurarea protecției este considerat acceptabil cel mai mic nivel de expunere la care poate fi observat efectul dar și cu o marjă de siguranță pentru a se ține seama și de:

-un anume grad de incertitudine;

-mărimea populației expuse.

În determinarea genotoxicității, orice semn de modificare la nivel genetic, sau de moarte celulară sau de transformare neoplasică a unor celule reprezintă o evidență de genotoxicitate.

Amintim că metodele de detectare a acestor modificări urmăresc materialul genetic care este în mod fundamental structura de dublu helix a moleculei de ADN. În timpul ciclului celular această structură se auto clonează (auto replicare) luând forma unui set de cromosomi care sunt suficient de mari pentru a fi vizibili la un microscop optic puternic. Deasemenea dozările biochimice ale conținutului de acizi nucleici pot susține ceea ce testele calitative evidențiază.

Dovezi asupra genotocității radiațiilor electromagnetice. Implicații asupra incidenței cancerelor, problemelor cardiace, neurologice și reproductive

Atât în cazul radiațiilor electromagnetice de joasă frecvență cât și, mai ales, a celor de radiofrecvență și microunde, caracterul de genotoxicitate a fost dovedit în mod repetat. În cadrul unui paragraf următor vom prezenta câteva dintre acestea.

Observațiile biofizice au arătat că impactul câmpurilor de radiofrecvență și microunde (RF/MW inclusiv telefonia celulară) sunt mai mari decât cele ale câmpurilor de frecvență mică (unde electromagnetice lungi) de aceeași intensitate.

Importanța frecvenței radiațiilor

Observațiile biofizice arată că impactul câmpurilor de radiofrecvență și microunde (RF/MU inclusiv telefonia celulară) sunt mai mari decât cele ale câmpurilor de frecvență mică (unde electromagnetice lungi) de aceeași intensitate.

BCU IAȘI - CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

În general impactul acestor radiații crește cu frecvența.

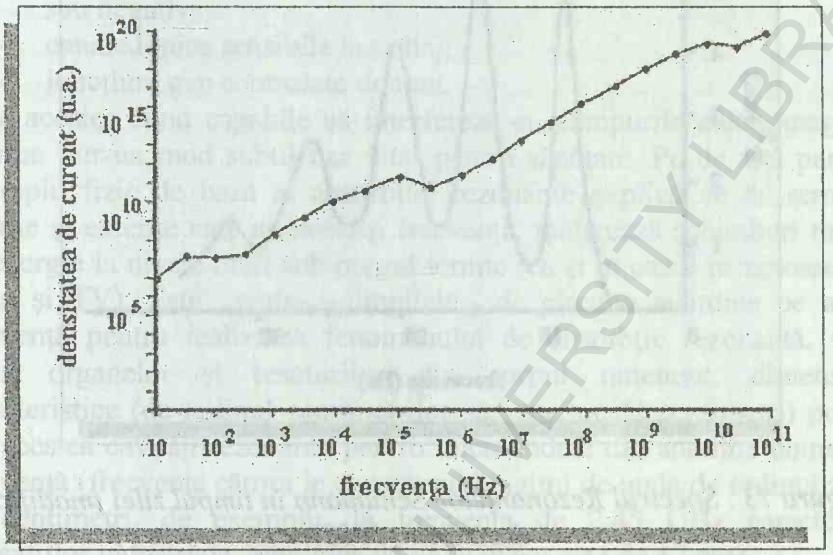


Figura 72. Densitatea curenților capacitivi într-o probă toroidală de țesut muscular uman de rază egală cu unitatea, la o inducție magnetică de 1 T (Vignati și Giuliani, 1997)

În schimb, deoarece undele de frecvență mai mare se cuplează mai puternic cu țesuturile, adâncimea de pătrundere scade cu frecvența.

De exemplu, Bawin și Adey (1976) au arătat că un câmp electromagnetic de frecvență joasă (având intensitatea 56 V/m) induce în țesuturi un gradient de 10^{-7} V/cm, în timp ce un semnal tot de aceeași intensitate a câmpului electric (56 V/m) dar cu frecvența de 147 MHz induce un gradient of 10^{-1} V/cm, adică de un milion de ori mai mare.

În contextul efectelor radiațiilor electromagnetice de frecvență mică un loc aparte revine rezonanțelor Schumann. Acestea sunt semnale electromagnetice de frecvență foarte mică ce radiază din zonele tropicale unde sunt generate în timpul furtunilor mari, însoțite de puternice descărcări electrice. Sunt unde care se propagă în jurul globului în limita "cavității" determinate de scoarța terestră și de ionosferă.

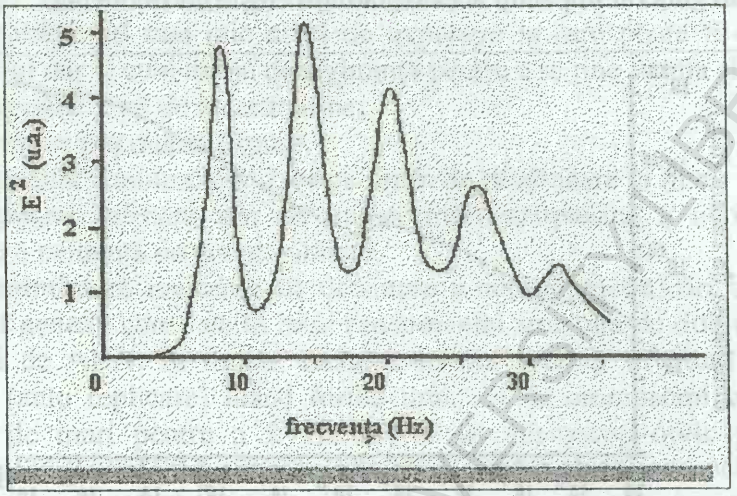


Figura 73 . Spectrul Rezonanţelor Schumann în timpul zilei (modificat după Polk, 1982)

Atât intensitatea cât şi frecvenţa acestor semnale electromagnetice variază semnificativ de la zi la noapte precum şi sub influenţa activităţii solare. Din punct de vedere al interferenţei lor cu activitatea electrică a creierului, este interesant de menţionat că pe durata nopţii, atât traseele electroencefalografice cât şi rezonanţele Schumann sunt, în mod preponderent, unde de aceeaşi frecvenţă (<5 Hz). Având în vedere coincidenţa domeniilor de frecvenţă la câteva picuri din spectrul rezonanţelor Schumann diurne şi din traseele electroencefalografice este plauzibil, din punct de vedere biologic, să se producă o interacţiune rezonantă între semnalele Schumannn şi creier care reacţionează la variaţiile acestora prin modificări evidente ale traseelor electroencefalografice.

Bazele celulare ale proprietăţilor electrice ale ţesuturilor biologice

Biofizica arată că atât creierul cât şi inima şi celulele altor organe şi ţesuturi lucrează cu:

BCU IAŞI (CENTRALĂ UNIVERSITARĂ) LIBRARY

- semnale electromagnetice reprezentate de fluxuri de ioni – predominant ioni mici, monovalenți sau bivalenți - încărcați pozitiv sau negativ;
- canale ionice sensibile la voltaj;
- joncțiuni gap controlate de ioni,

toate acestea fiind capabile să interfereze cu câmpurile electromagnetice externe într-un mod subtil dar vital pentru sănătate. Pe de altă parte, un principiu fizic de bază al absorbției rezonante explică de ce semnalele interne şi externe care au aceeaşi frecvență, realizează schimburi maxime de energie la nivele mult sub pragul termic (ca şi în cazul receptoarelor de radio şi TV). Este vorba – implicit - de circuite acordate pe aceeaşi frecvență pentru realizarea fenomenului de absorbție rezonantă. Or, în cazul organelor şi țesuturilor din corpul omenesc, dimensiunile caracteristice (de ordinul centimetrilor sau zecilor de centimetri) pot face din acestea cavități rezonante pentru microundele din anumite domenii de frecvență (frecvențe cărora le corespund lungimi de undă de ordinul zecilor de centimetri, de exemplu, la frecvența de 2,45 GHz caracteristică aplicațiilor industriale, lungimea de undă în aer este de 12 cm).

Rolul ionilor de calciu este foarte important pentru comunicarea intercelulară şi funcțiile reglatorii ale celulei. Ei reprezintă mesagerii primari sau/şi secundari ai transducției semnalelor biologice.

Unul dintre primele mecanisme biologice ale interacțiunii radiațiilor electromagnetice cu țesuturile vii, confirmat şi acceptat definitiv, este controlul electromagnetic al fluxului de ioni de calciu înspre şi dinspre celulă (Blackman, 1990, Bawin şi Adey, 1976). Aceşti ioni au putut fi dirijați să intre sau să iasă din celulă - independent de gradienții de concentrație sau de acțiunea pompelor ionice - prin combinații adecvate ale condițiilor de expunere electromagnetică. Aceste condiții de constrângere externă date de anumite combinații de câmpuri sunt cunoscute ca "ferestre" deoarece mici variații ale condițiilor respective duc la rezultate complet diferite. De exemplu, o expunere la radiații de radiofrecvență induce un eflux de calciu asociat cu declanşarea morții celulare programate (apoptoza) în timp ce o expunere la unde de joasă frecvență induce un influx de calciu asociat cu creşterea proporției de supraviețuire a celulelor afectate conducând la creşterea incidenței cancerelor.

Dovezi ale genotoxicității radiațiilor electromagnetice

Multe studii au demonstrat că atât radiațiile din domeniul radiofrecvenței/microndelor cât și undele electromagnetice de foarte mică frecvență cauzează ruperi de lanț ADN și aberații cromosomiale.

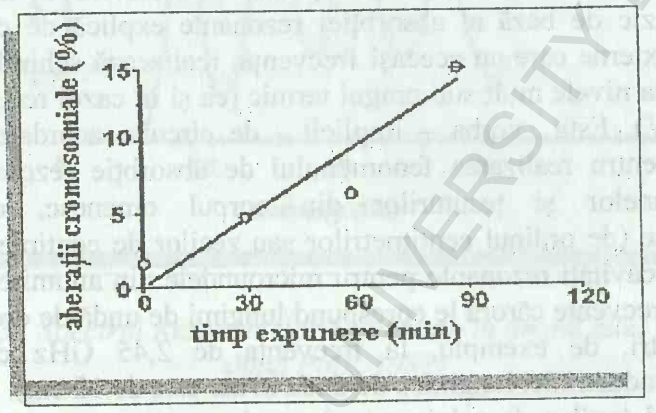


Figura 74. Aberații cromosomiale la celulele V79 de hamster chinezesc expuse la microndе de 7.7 GHz cu o densitate de putere de 30 mW/cm^2, (Garaj-Vrhovac, Horvat și Koren, 1991)

Studiile respective au fost efectuate pe diferite tipuri de materiale biologice: pe culturi de celule, pe sânge uman, pe organisme animale și pe cel uman. Concluziile formulate pentru un număr mare de observații (la nivel populațional) subliniază că radiația electromagnetică duce la creșterea incidenței cancerelor, a pierderii capacității de menținere a sarcinii și la alte efecte negative asupra funcțiilor reproductive: Goldsmith (1995, 1996, 1997), Szmigielski (1991, 1996).

Determinări directe ale aberațiilor cromosomiale

Primul studiu care a arătat că radiația de radiofrecvență duce la aberații cromosomiale a fost realizat de Heller și Teixeira-Pinto (1959).

BCUJ CLUJ-NAPOCA UNIVERSITY LIBRARY

Ei au făcut expuneri pe radăcini (la 27 MHz- pulsuri de 80 - 180 Hz timp de 5 minute) şi au examinat rezultatele 24 de ore mai târziu. *Au obţinut aceleaşi tipuri de aberaţii ca şi la radiaţiile ionizante.* Temperatura a fost atent urmărită căci variaţiile bruşte de temperatură intră în categoria factorilor mutageni – dar nici o creştere de temperatură nu s-a observat în acest experiment.

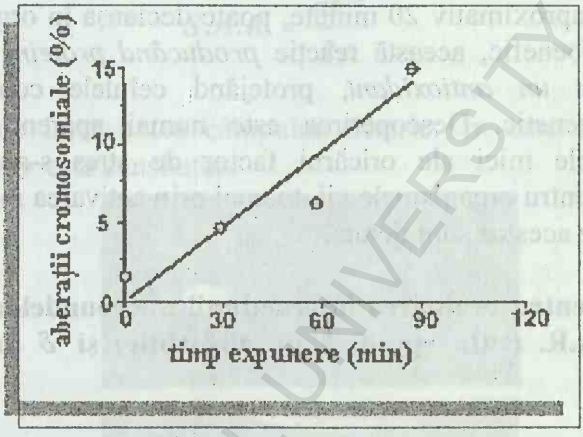


Figura 75. Micronuclei în limfocitele umane după expunerea la microunde (Maes et al., 1993). Expunerea a fost de 75 W/kg (SAR) la frecvenţa de 2.45 GHz în pulsuri de 50 Hz

Două mecanisme principale au fost invocate în explicarea efectelor microundelor asupra acizilor nucleici. Primul mecanism ar consta în stimularea, în mod nemijlocit, a reactivităţii radicalilor liberi care se poate concretiza în afectarea ADN –ului. Al doilea mecanism implică în mod indirect creşterea activităţii radicalilor liberi ca o consecinţă a scăderii nivelului distrugătorului principal de radicali liberi din celulă – melatonina (scădere provocată de expunerea electromagnetică - Reiter 1994).

În final, formularea cel mai des acceptată este acea că absorbţia microundelor (fotoni cu energii de milioane de ori mai mici decât cele necesare ruperii unei legături chimice) reprezintă factorul ce declanşează

procese sinergice complexe care culminează cu deteriorarea moleculelor de acizi nucleici.

Însă, o descoperire aparent surprinzătoare, este cea realizată de dr. T. Litovitz, fizician şi profesor emerit la Catholic University of America din Washington, D.C., care a descoperit între primii că, dacă *durata expunerii este scurtă, microundele pot fi benefice.*

Rezultatele cercetătorului amintit conduc la ideea că o expunere de scurtă durată, aproximativ 20 minute, poate declanşa în organism un stres care poate fi benefic, această reacţie *producând proteine de stres care acţionează ca un antioxidant,* protejând celulele contra distrugerii materialului genetic. Descoperirea este numai aparent surprinzătoare deoarece dozele mici ale oricărui factor de stres s-au dovedit a fi stimulatoare pentru organismele vii, tocmai prin activarea mecanismelor de apărare cu care acestea sunt dotate.

Măsurători pentru evaluarea interacţiunii microundelor cu ţesuturile biologice. S.A.R. (rata specifică de absorbţie) şi δ (adâncimea de pătrundere)

Îngrijorarea privind expunerea umană la unde de radiofrecvenţă nu reprezintă o problemă nouă. Principala motivaţie este asigurarea protecţiei faţă de aparatura emiţătoare de radiofrecvenţă – stabilirea noilor standarde şi metode de măsurare. Conceptul de *rată specifică de absorbţie (S.A.R. de la Specific Absorption Rate* în lb. engl.) este definit de câteva decenii.

Dar în ultima vreme s-au adus îmbunătăţiri semnificative modului de măsurare a ***S.A.R.***

După definiţie

$$S.A.R. = \frac{\partial}{\partial t}\left(\frac{\partial W}{\partial m}\right) = \frac{\partial}{\partial t}\left(\frac{\partial W}{\rho \partial V}\right) \qquad (233)$$

unde W este energia, m este masa, V este volumul, ρ este densitatea, t este timpul. Metodele de măsurare sunt direct legate de exprimarea ***S.A.R.*** în două moduri:

- din legile difuziei termice :

$$S.A.R. = c\frac{\Delta T}{\Delta t} \tag{234}$$

unde T este temperatura, **c** este capacitatea calorică iar t este timpul;

- din legile lui Maxwell :

$$S.A.R. = \frac{\sigma E^2}{2\rho} \tag{235}$$

unde E este intensitatea câmpului electric, σ este conductivitatea electrică iar ρ este densitatea.

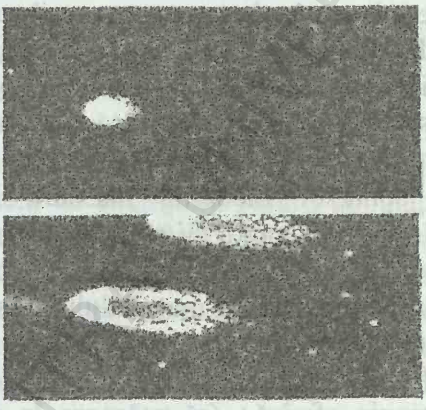


Figura 76. Fotografii ale paternurilor de migrare ale ruperilor de dublu lanţ de ADN la celule din creierul de şobolan- (sus)martor şi (jos) după expunere la câmpuri magnetice de 0.25 mT (modificat după Lai şi Singh, 1997)

• Iniţial ***S.A.R.*** se determina din măsurarea *variaţiilor de temperatură raportate la minut* în puncte bine alese ale unui material ce simula ţesutul uman. Relaţia de evaluare cantitativă se poate pune în legătură cu cea utilizată în determinările de variaţii de temperatură – oricare ar fi cauzele acestora. Efectul termal generat de aparatura de radiofrecvenţă şi microunde a suscitat cea mai mare îngrijorare din punctul de vedere al

protecției contra radiațiilor electromagnetice. Corpul uman contracarează încălzirea locală datorită capacității sale de termoreglare (prin intermediul fluxului sangvin la nivelul organelor afectate). Deci organe cum sunt ochii (mai ales corneea și cristalinul), care nu beneficiază de un aport direct de sânge, sunt expuse în mod special la efectul termic căci nu au mecanisme de disipare a energiei termice provenite din absorbția microundelor. Efectul termic se amplifică cu frecvența deși adâncimea de pătrundere scade cu frecvența.

Răspândirea intensă a telefoniei celulare a focalizat atenția asupra absorbției microundelor la nivelul capului.

Calcularea și predicția valorilor ***S.A.R.*** la nivelul capului utilizatorului de telefon mobil, pentru diferite nivele de expunere, se efectua prin măsurători pe materiale echivalente cu țesuturile umane din constituția capului. Fantomul de țesut trebuia să fie extrem de vâscos pentru a preveni curenții de convecție care ar fi putut duce la rezultate eronate, iar sondele pentru astfel de măsurători trebuiau etalonate corespunzător. Geometria era simplificată la o forma sferică sau ovoidală.

- Majoritatea sondelor moderne măsoară intensitatea câmpului electric, ***E***, în volți pe metru (V/m), ceea ce permite apoi calcularea ***S.A.R.*** În plus valorile ***S.A.R.*** depind și de conductivitatea electrică și permitivitatea dielectrică a materialului ce simulează țesuturile.

Sondele ***S.A.R.*** trebuie să aibă:

- dimensiuni fizice mici,
- o bună izotropie sferică (să măsoare în mod egal intensitatea câmpului electric ***E*** fără deosebire de direcție sau unghi). Desigur, atât sondele pentru determinarea ***S.A.R.***. cât și restul echipamentului trebuie să fie în așa fel proiectate încât să aibă un efect nesemnificativ asupra câmpului de radiații electromagnetice incident pe fantom.

Doza de expunere la radiațiile de radiofrecvență este legată de timpul obișnuit, mediu, de utilizare a telefonului de către populație: valoarea maximă a ***S.A.R.*** este, în mod normal, mediată pe o durată de 6 minute în timpul celor 24 de ore ale zilei.

Pentru a efectua măsurători ale ***S.A.R.***. care să fie reprezentative pentru toate tipurile morfologice umane s-a proiectat un fantom

antropomorf bazat pe dimensiunile unui cap mare de adult (bărbat din armata S.U.A.) – având în vedere că ***S.A.R.***. este mai mare într-un corp mai mare. Fantomul este prevăzut însă cu urechi subțiri, presate (lipite de cap), pentru a fi reprezentativ şi pentru utilizatorii de telefonie celulară care au această trăsătură morfologică (urechile mici). În plus se consideră că este bine ca măsurătorile să se efectueze asimetric pentru a simula şi expunerile pe dreapta şi pe stânga capului (se ştie că activitatea emisferelor cerebrale nu este identică).

S.A.R. este un indicator cantitativ al impactului radiațiilor electromagnetice care cuantifică rata de absorbție a energiei în țesuturile biologice – exprimându-se în W/Kg. Laboratoarele de măsurare şi simulare (se poate măsura direct utilizând fantomuri sau se poate calcula din modele matematice) prezintă spre comparație valori ale ***S.A.R.***. care sunt, în general, cifre ce rezultă din medierea pe un volum corespunzător unei mase de 1 g sau 10 g de țesut.

Din punct de vedere al protecției contra radiațiilor s-au definit limite diferite în raport cu expunerea întregului corp sau cu expunerea unor segmente (cap şi trunchi de exemplu). Pentru populația obişnuită limitele ***S.A.R.*** sunt bazate pe expuneri ale întregului corp fiind de 0.4 W/Kg în comparație cu 0.08 W/Kg pentru cei expuşi profesional. Limitele sunt mai puțin stringente pentru expunerea la nivelul mâinilor, picioarelor, genunchilor. De asemenea există încă probleme practice în măsurarea ***S.A.R.*** în aceste segmente ale corpului deoarece ele nu fac încă obiectul unor modelări matematice speciale – de fapt măsurătorile se fac pe un fantom plat în ipoteza unui rezultat conservativ.

Majoritatea testărilor valorilor ***S.A.R.*** se concentrează în continuare pe problema capului.

Factorii de care depinde ***S.A.R.*** sunt, în principal, următorii:
-proprietățile electrice (conductoare şi dielectrice) ale țesuturilor; acestea diferă în principal la cele două grupe de țesuturi şi anume țesuturi umede (mușchi, creier, glande etc.) şi țesuturi uscate (țesut osos, țesut adipos); aici trebuie specificat că atât conductivitatea electrică cât şi permitivitatea electrică (ce descriu la scară macroscopică proprietățile conductoare şi respectiv izolatoare ale țesuturilor) variază cu frecvența undelor

electromagnetice în mod diferit, adică valorile conductivității cresc odată cu frecvența în timp ce valorile permitivității scad;

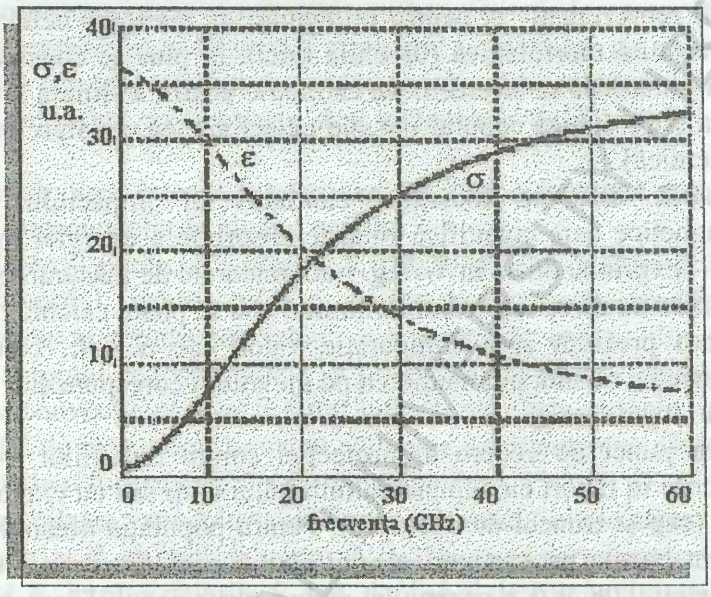


Figura 77. Dependența de frecvență a conductivității și permitivității electrice

-geometria și dimensiunile eșantionului expus;
-configurația spațială a liniilor de câmp (numai la distanțe mari de sursa de câmp ***S.A.R.*** nu depinde de configurația acestuia);
-frecvența și factorii temporali ce caracterizează expunerea (în pulsuri sau în undă continuă);
-orientarea țesutului expus în câmp și polarizarea undelor;
-proprietățile mediului de expunere;
-prezența implanturilor – în cazul expunerii corpului omenesc;
-mișcările inerente ale organismului în timpul expunerii.
Din toate acestea este evident că măsurătorile nu sunt facile deși relațiile matematice corespunzătoare nu par complicate.

Adâncimea de pătrundere în țesuturi

Este o mărime fizică dată de relația:

$$\delta = \left(\frac{2}{\omega \sigma \mu} \right)^{1/2} \tag{236}$$

unde ϖ este pulsația radiațiilor, σ este conductivitatea electrică iar μ este permeabilitatea magnetică.

Microundele pătrund mai adânc în țesuturile uscate deoarece conductivitatea acestora este mai mică iar adâncimea de pătrundere este invers proporțională cu rădăcina pătrată a conductivității.

În cazul expunerii întregului organism, modelul cel mai frecvent pentru țesutul cutanat este cel al unui material cu trei straturi paralele.

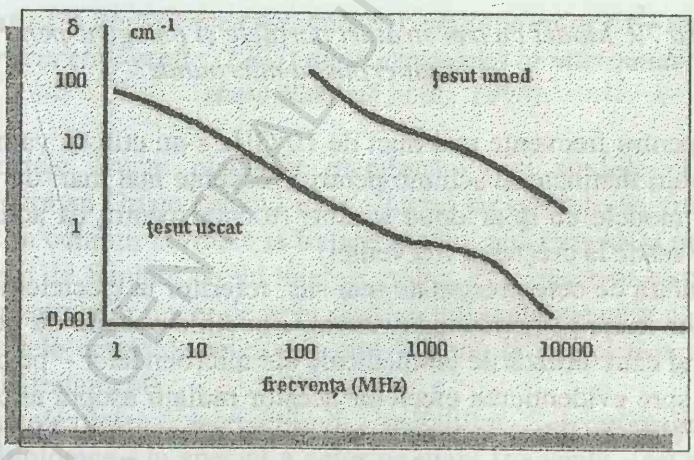


Figura 78. Dependența adâncimii de pătrundere de gradul de hidratare a țesutului

Acest model de țesut cutanat agreat pentru explicarea interacțiunii microundelor cu învelișul cutanat pune în evidență trei straturi distincte și

anume: epiderma (circa 0,08 mm), derma (2 mm) şi ţesutul subcutanat (10 mm) - fiecare cu proprietăţile sale bine determinate.

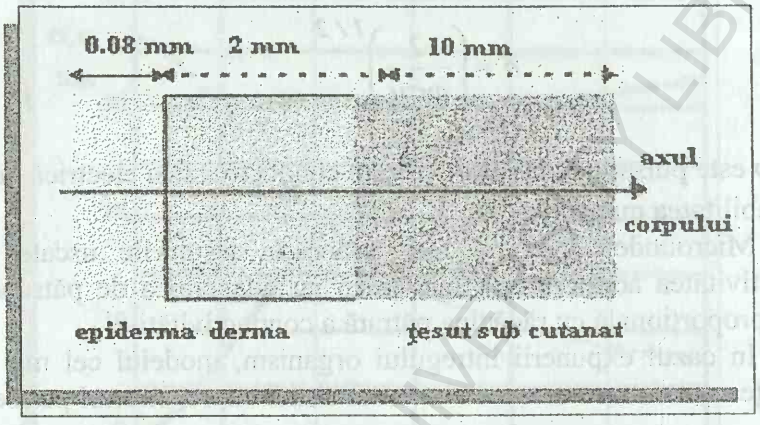


Figura 79. Model cu trei straturi paralele şi omogene pentru ţesutul cutanat expus la microunde

Dar, dacă pentru frecvenţe mai mici de 10 GHz s-au utilizat valori mediate pe trei straturi distincte în schimb pentru frecvenţe mai mari de 10 GHz s-au utilizat modele cu doar două straturi (tocmai pentru că adâncimea de pătrundere scade la creşterea frecvenţei).

În afară de cele prezentate mai sus, referitor la efectele nedorite ale micoundelor asupra organismului uman, direcţiile actuale de cercetare se orientează şi către utilizările biomedicale ale microundelor - pe de o parte - precum şi spre evidenţierea efectelor acestor radiaţii asupra altor tipuri de organisme cum ar fi cele vegetale sau microorganismele. Menţionăm, de exemplu, utilizarea microundelor în tratarea tumorilor canceroase prin hipertermie – efect datorat concentrării energiei microundelor în interiorul cavităţilor rezonante. De asemenea, se practică şi relaxarea rezonantă prin aplicarea unor stimuli de microunde la nivelul punctelor (zonelor) de electropunctură.

Înregistrarea ritmurilor electroencefalografice în urma acestor expuneri arată modificări ale amplitudinilor traseelor tipice pentru

activitatea electrică a creierului în sensul scăderii intensităţii în transformata Fourier a semnalului electroencefalografic.

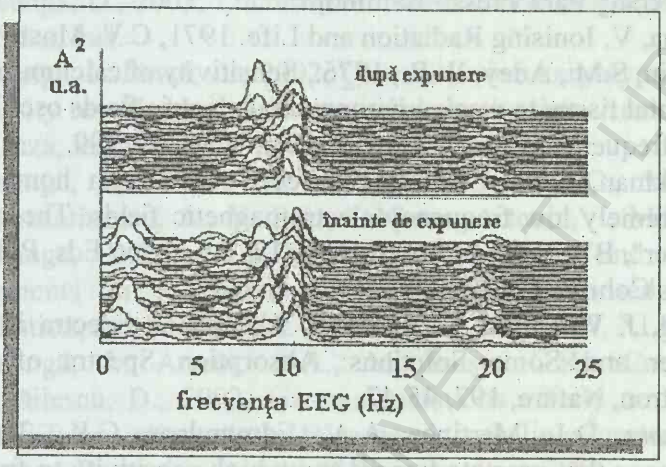


Figura 80. Modificarea (atenuarea) amplitudinilor (A^2) semnalului electroencefalografic (EEG) după expunerea la microunde(modificat după Rakovic et al., 1998)

Dintre efectele asupra plantelor menţionăm aici studiile efectuate de fizicianul german Gruen (www) care a lucrat cu seminte de grâu lăsate să germineze în condiţii normale şi tratate apoi cu apă expusă la microunde – iradiată timp de 1 minut cu un telefon mobil. El a observat că procesul de creştere a plantulelor tinere de grâu poate fi influenţat negativ de expunerea la microundele emise de telefonul mobil (până la necrozarea totală după nouă zile de tratament).

Complexitatea interacţiunii radiaţiilor electromagnetice cu ţesuturile biologice - în special a celor de mare frecvenţă – va continua să rămână un domeniu de cercetare pasionant şi cu multiple perspective de aplicaţii în medicină şi biologie.

Bibliografie selectivă

1. Anderson, D.W., 1984, Absorption of Ionizing Radiation, University Park Press - Baltimore.
2. Arena, V. Ionising Radiation and Life. 1971, C.V. Mosby Co.
3. Bawin, S.M., Adey, W.R., 1976., Sensitivity of calcium binding in cerebral tissue to weak environmental electric fields oscillating at low frequency. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73:1999.
4. Blackman, C.F., 1990, ELF effects on calcium homeostasis. In "Extremely low frequency electromagnetic fields: The question of cancer", BW Wilson, RG Stevens, LE Anderson Eds, Publ. Battelle Press Columbus: 187-208.
5. Boag, J. W. , Hart, E. J., 1963, Absorption Spectra in Irradiated Water and Some Solutions: Absorption Spectra of 'Hydrated' Electron, Nature, 197, 45-47.
6. Brenner, D.J., Martinez, A.A., Edmundson, G.K., 2002, Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low / ratio), similar to late-responding normal tissue. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 52:6–13.
7. Brizel, D.M., Dodge, R.K., Clough, R.W., Dewhirst, M.W., 1999, Oxygenation of head and neck cancer: Changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. Radiother Oncol 53: 113-117.
8. Brizel, D.M., Lin, S., Johnson, J.L, Brooks, J., Dewhirst, M.W., Piantadosi, C.A., 1995, The mechanisms by which hyperbaric oxygen and carbogen improve tumor oxygenation. British Journal of Cancer 72:1120, 1124.
9. Brizel, D.M.,1998, Radiotherapy and concurrent chemotherapy for the treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. Semin. Radiat. Oncol. 8(4):237-46.
10. Celan, E., 1985, Materia vie şi radiaţiile, Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti.
11. Cerenkov, P.A., 1937, Visible Radiation Produced by Electron Moving in a Medium with Velocities Exceeding that of Light , Phys. Rev. 52,378.
12. Chiosilă, I., Radiaţiile şi viaţa, Ed. Şt., Bucureşti, 1998.

13. Cosma, C., Jurcuţ, T., 1996, Radonul şi mediul înconjurător, Ed. Dacia, Cluj Napoca.
14. Creangă, D., 2003, Lucrări practice de radiobiologie, Ed. Univ. Al. I. Cuza, Iaşi.
15. Creangă, I,. Pavel, A., 2002, *Quercus robur* karyotype and mytotic activity revealed in meristeme cell investigation, Analele Univ. Al. I. Cuza, Iaşi, Sectia Genetică, III,114-118.
16. Creangă, I., Arteni, A. A., Mocănaşu, R. C., Mihăşan, M., Constantinescu, A., V. Saiz, I. Nistor, Artenie,V., Mihăilescu, D., Creangă, D.E., 2002, Peroxidase, catalase and assimilatory pigments in *R. pseudoacacia* seedlings exposed to gamma radiation, Analele Univ. I. Ionescu Dela Brad, Iaşi, XLV,87-90.
17. Creangă, I., Arteni, A.A., Mocănaşu, C.R., Creangă, D.E., Mihăilescu, D., 2002, Gamma radiations effects on catalase and assimilatory pigments in false acacia seedlings grown in forestry nursery, Romanian Journal of Biotechnology,7 (5).
18. Creangă, I., Arteni, A.A., Mocănaşu, R.C., Artenie, V., 2002, Catalase activity in young plantlets of *Quercus robur* is affected by exposure to gamma rays, Analele Univ.Al I. Cuza, Iaşi, Secţia Genetică, III, 106-111.
19. Creangă, I., Artenie, V., Creangă, D.E., Saiz, V., Mocănaşu, R.C., Tudorie, M., Artenie, A.A., 2002, Black poplar saplings under the influence of low intensity gamma radiations, Proceedings of IUFRO Meeting on Management of Fast Growing Plantations, Izmit-Turkey, Paper Volume, 183-192.
20. Cremer, T, Cremer, C., 1988, Centennial of Wilhelm Waldeyer's introduction of the term "chromosome" in 1888, Cytogenet. Cell Genet.,48(2):65-7.
21. De Jaeger, K., Kavanagh, M.C., Hill, R.P., 2001, Relationship of hypoxia to metastatic ability in rodent tumours. Br. J.Cancer, 84, 1280–1285.
22. Dittmann, K.H., Gueven, N., Mayer, C., Rodemann, H.P., 2001, Characterization of the amino acids essential for the photo- and radioprotective effects of a Bowman-Birk protease inhibitor-derived nonapeptide. Protein Eng., 14(3):157-60.

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

23. Fowler, F.J., jr; McNaughton Collins, M., Albertsen, P.C., Zietman, A., Elliott, D.B., Barry, J.M., 2000, JAMA, 283: 3217-3222.
24. Gabalski, E. C., Markus, A., Harlan, P., Brown, J. M., Bloch, D.A., Terris, D. J., 1998, Pretreatment and Midtreatment Measurement of Oxygen Tension Levels in Head and Neck Cancers. Laryngoscope. 108(12):1856-1860.
25. Găleşanu, M.R., 1982, Curs De Radiologie Medicala-Ed.2, Imf Iaşi.
26. Garaj-Vrhovac, V., Durda, H., Zlatko, K., 1991, The relationship between colony forming ability, chromosome aberrations and incidence of micronuclei in V79 Chinese hamster cells exposed to microwave radiation. Mutation Research, 263:143-149.
27. Gheorghiță, G., 1987, Radiobiologie vegetală, Editura Academiei Române, Bucureşti.
28. Goldsmith, J. R., 1995, Epidemiological Evidence of Radiofrequency Radiation (Microwave) Effects on Health in Military, Broadcasting, and Occupational Studies. International Journal of Occupational and Environmental Health, 1:47-57.
29. Goldsmith, J.R., 1996, Epidemiological studies of radio-frequency radiation: current status and areas of concern, The Science of the Total Environment, 180: 3-8.
30. Goldsmith, J.R., 1997, Epidemiologic evidence relevant to radar (microwave) effects, Environmental Health Perspectives, 105 (6): 1579-1587.
31. Goldsmith, J.R., 1997, TV Broadcast Towers and Cancer: The end of innocence for Radiofrequency exposures". Am. J. Industrial Medicine 32 : 689-692.
32. Graeber, A. G., Osmanian, C., Jack, T., Housman, D. E., Koch, C. J., Lowe, S. W., Graccia, A. J., 1996, Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumors. Nature 379,88 -91.
33. Gremy, F., Perrin, J., 1975, Elements de biophysique, Ed. Flammarion, Paris.
34. Groom, D.E., 2000, Particle Data Group. Rev. Of Particle Properties. Eur. Phys. J. C15,1.

35. Gupta, GS., 1987, Role of dopamine as radioprotector against gamma-irradiation in testis and other tissues of rats (*Rattus norvegicus*). Indian J. Exp. Biol., 25(9):599-602.
36. Gurwitsch, A. G., 1947, Une Théorie du Champ Biologique Cellulaire. Bibliotheca Biotheoretica, Series D, Vol.II. E.J.Brill, Leiden.
37. Gurwitsch, A.G., Gurwitsch, L. D. 1934, L'analyse mitogénétique spectrale. Herman & Cie., éditeurs, Paris.
38. Gurwitsch, A.G., Gurwitsch, L. D., 1936, Der Feldbegriff in seiner Anwendung auf das Problem der Zellteilung. Acta Biotheoretica (Leiden), Series A, Vol.II, Part II:77-92.
39. Gurwitsch, A.G., Gurwitsch, L. D., 1959, Die mitogenetische Strahlung, ihre physikalisch-chemischen Grundlagen und ihre Anwendung in Biologie und Medizin. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena.
40. Hall, E.J., 2000, Radiobiology for the Radiologist, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins.
41. Heller, JH, Teixeira-Pinto, AA.,1959. A new physical method of creating chromosomal aberrations. Nature, 183, 905-906.
42. Hoeckel, M., Schlenger, K., Mitze, M., Schaeffer, U., Vaupel, P., 1996, Hypoxia and radiation exposure in human tumours. Sern. Rad. Onc. 6:1-8.
43. Hoppe W., Lohmann, W., Marke, H., Ziegler, H.,1980, editors. Biophysics. Springer-Verlag, Berlin.425–457.
44. http://www.execonn.com/sf/
45. Jackson, J.D., 1998, Classical Electrodynamics, John Wiley And Sons.
46. Keene, J. P., 1996, Absorption Spectra in Irradiated Water and Some Solutions: Optical Absorptions in Irradiated Wate, 47-48.
47. Kelly, C. D., Rahn, O., 1932, The Growth Rate of Individual Bacterial Cells, J Bacteriol., 23(2): 147–153.
48. Lai, H, Singh, N.P., 1997, Acute exposure to a 60 Hz magnetic field increases DNA strand breaks in rat brain cells, Bioelectromag., (18):156-165.

49. LaVerne JA., 2000, OH radicals and oxidizing products in the gamma radiolysis of water, Radiat Res. 153(2):196-200.
50. Ling L., Olson, E. B. Jr, Mitchell, G. S. ,1998, Chronic Intermittent Hypoxia Enhances The Hypoxic Ventilatory Control System. Faseb Journal 12, A781.
51. Ling, L., Olson, E. B. Jr, Vidruk, E. H., Mitchell, G. S., 1998, Slow Recovery Of Impaired Responses To Hypoxia Following hyperoxia in rats. Journal of Physiology 511, 599-603.
52. Litovitz, T. A.,1999, Catholic University of America, The use of electromagnetic fields in cancer and other therapies 06853864 Cl. 607-100
53. Maes, A, Verschaeve, L, Arroyo, A, de Wagner, C ., Vercruyssen, L., 1993, *In vitro* cytogenetic effects of 2450 MHz waves on human peripheral blood lymphocytes. Bioelectromagnetics, 14:495-501.
54. Malhotra, N., Rana, K., Malhotra, R. K.,1993, Vitamin E as a radioprotector of bursa of Fabricius in chicks, Indian J. Exp. Biol., 31 (5), 490.
55. Narra, V.R., Howell, R.W., Sastry, K.S., Rao, D.V., 1993, Vitamin C as a radioprotector against iodine-131 in vivo, Journal of Nuclear Medicine, 34(4) : 637-640.
56. Neacşu, I., Creangă, D. E., Creangă, I., 2001, Low ionizing radiation influence on the nucleic acids from common acacia (*Robinia pseudacacia*), National Physics Conference-Biophysics Section, Iasi, Abstract Book, BGM-O-4.
57. Nicolae, I., Nasta, A., 1975, Radiogenetica, E.S.E.
58. Nicolau, C., Simon, Z., 1968, Biofizica moleculară, ed. Ştiinţifică.
59. Oncesu, M., Panaitescu, I., 1992, Dozimetrie şi ecranarea radiaţiilor Roentgen şi gamma, Ed. Acad. Bucureşti.
60. Ottolenghi, M., Stein, G., 1963, The Formation of Solvated Electrons in the Photochemistry of the Phenolate Ion in Aqueous Solutions. J. Am. Chem. Soc. 85, 2712.
61. Ottolenghi, M., Rabani, J., Stein, G., 1962, Conversion of Solvated Electrons into Hydrogen Atom in Photo- and Radiation Chemistry of Aqueous Solutions. J. Chem. Phys. 37, 2488.

62. Overgaard, J., Horsman, M.R., 1996, Modification of hypoxia induced radioresistance in tumours by the use of oxygen and sensitizers. Sem. Rad. Oncol. 6: 10-21
63. Pavel, A., Creangă., D., Floria, V., 2002, Efectele radiațiilor gamma asupra activității mitotice la *Chelidonium majus*, An. Șt. Univ. Agron. Ion Ionescu de la Brad, Iași, XLV, 116-120
64. Podină, C., 1997, Radiochimie, Ed. Universității București.
65. Polk, C., 1982, Schumann resonances. CRC Handbook of Atmospheres, H. Volland, Ed., Vol. 1, CRC Press, 112–178
66. Radu, C., Creangă, I., Neacșu, I., Creangă, D.E., 2002, Lecție practică de radiobiologie vegetală, Rev. Șt. V. Adamachi-Iași, IX (1), 70-72.
67. Rahn, O., The Disagreement in Mitogenetic Experiments, a Problem in Bacterial Physiology, J. Bacteriol., 28(2): 153–158.
68. Rahn, O., 1936, Invisible Radiations of Organisms, Protoplasma - Monographien, Berlin, Vorntraeger.
69. Raicu, P., 1980, Genetica, Ed. Did. și Ped. Bucureşti.
70. Rakoviç, D. Tomaseviç M.., Jovanov, E Radivojeviç, V. Uukoviç, P. Martinoviç, M., Car, D. Radenoviç, Z. Jovanoviç-Ignjatiç, Kariç, L., 1998, Electroencephalographic (EEG) correlates of some activities which may alter consciousness: The Transcendental Meditation technique, musicogenic states, microwave resonance relaxation, healer/healee interaction, and alertness/drowsiness, Int. Conf. Consciousness in Science & Philosophy, Charleston, IL, S. K. Dey & M. Peru", eds., Abstract No. 23.
71. Reiter, R.J., 1994, Melatonin suppression by static and extremely low frequency electromagnetic fields: relationship to the reported increased incidence of cancer. Reviews on Environmental Health. 10(3-4): 171-86.
72. Rodean, E., 1986, Aparate și metode de măsură, analiză și control cu radiații, Ed. Acad. RSR, București.
73. Ruggieri, R., 2004, Hypofractionation in non-small cell lung cancer (NSCLC): suggestions from modelling both acute and chronic hypoxia, Phys. Med. Biol. 49: 4811-4823.

74. Scott Smith, J. Pillai, J., 2004, Irradiation and Food Safety, Food technology, 58(11), 48-55.
75. Spinks, J.W.T., Woods, R.J., 1990, An Introduction to Radiation Chemistry 592 pages, Ed. John Wiley & Sons; 3rd edition .
76. Szmigielski, S., 1991, International Science Meeting, Beograd, 34.
77. Szmigielski, S., 1996, Cancer morbidity in subjects occupationally exposed to high frequency (radiofrequency and microwave) electromagnetic radiation, Science of the Total Environment, 180:9-17.
78. Tannock, I.F., Hill, R.P. (eds), 1998, The Basic Science of Oncology. McGraw-Hill, New York.
79. Tubiana, M., Wambersie, A., Bewley, D.K., Dutreix, J., 1990, Introduction to Radiobiology, Taylor & Francis.
80. Ungureanu, C., Pavel, A., Creangă, D.E., Gassner, P., 1998, Cytogenetic tests upon in vitro cultures treated with microwaves, Rev. med. chirurg.,102, 3-4, 34-40.
81. Vaupel, P. Thews, O., Kelleher, D.K. Hoeckel, M., 1998, Current status of knowledge and critical issues in tumour oxygenation. Results from 25 years research in tumour pathophysiology, Adv. Exp. Med. Biol. 454, 591-602.
82. Vignati, M., Giuliani, L., Radiofrequency Exposure Near High-voltage Lines, Environmental Health Perspectives 105, Supplement 6, 1997.
83. Young, S.D., Marshall, R.S., Hill, R.P., 1988, Hypoxia induces DNA overreplication and enhances metastatic potential of murine tumor cells. Proc Nat.l Acad. Sci. U S A. 85(24): 9533–9537.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Cuprins

Obiectul de studiu al radiobiologiei şi radiobiofizicii	1
Relaţii efect – doză	9
Teoria "ţintei" şi distribuţia Poisson	14
Radiaţiile direct ionizante şi interacţiunea lor cu substanţa	22
Radiaţiile indirect ionizante. Secţiuni eficace integrale şi coeficienţi de atenuare în mediile biologice	28
Câteva mărimi fizice în radioterapie	40
Difuzia fotonilor X şi γ în accepţia lui Thomson	46
Efectul fotoelectric şi aplicaţii biomedicale	55
Efectul Compton	64
Secţiunea eficace diferenţială a efectului fotoelectronic pe un electron din pătura k	67
Generarea de perechi electron-pozitron	70
Etapa chimică a efectelor radiaţiilor asupra organismelor vii	74
Influenţa condiţiilor de iradiere asupra efectelor biologice ale radiaţiilor ionizante. Efecte directe şi efecte indirecte	87
Legea Bergoniér Tribondeau	101
Radioliza aminoacizilor şi radicalii liberi din proteine. Cancerizarea	105
Influenţa radiaţiilor asupra funcţiilor celulare integrate	119
Efecte genetice ale radiaţiilor ionizante	123
Refacerea celulară numerică	133
Restaurarea Q	139
Repararea leziunilor *ADN* ului iradiat	144
Repararea leziunilor moleculelor de *ADN*	146
Iradierea fracţionată	149
Activarea ţesuturilor prin bombardament cu neutroni	154
Efectele radiaţiilor ultraviolete asupra materiei vii	159
Efectele biologice ale undelor electromagnetice de mare frecvenţă	176
Bibliografie selectivă	192
Cuprins	199

BCU "MIHAIL KOGĂLNICEANU" LIBRARY

ISBN 973-667-158-5

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY